

PHYSIKALISCH-CHEMISCHE
UNTERSUCHUNGSMETHODEN ZUR ABGRENZUNG
ARTEFIZIELL BLUTIGER LIQUORES
VON NICHT ARTEFIZIELL BLUTIGEN LIQUORES

Brita Auer-Garven

1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549008_0014

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

PHYSIKALISCH-CHEMISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN ZUR ABGRENZUNG
ARTEFIZIELL BLUTIGER LIQUORES VON NICHT ARTEFIZIELL BLUTIGEN
LIQUORES.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Brita Auer-Garven
aus
München
1982



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München.

Berichterstatter: Prof.Dr.F.Lahoda

Mitberichterstatter: Prof.Dr.A.Schrader

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.5.1982

Meinen Eltern als Dank für mein Studium

Gliederung

A	Problemstellung	1
B	Ziel der Arbeit	1
C	Anatomie	1
D	Produktion und Zirkulation des L.c.	2
E	Ursachen von SAB	3
1.	Häufigkeit artefizieller Blutbeimengungen zum L.c.	4
1.1.	Mikroskopische Blutbeimengungen artefiziellen Blutes zum L.c. TAB.1	4
2.	Klarer L.c. bei SAB TAB.2	6
3.	Erkennbarkeit einer Blutbeimengung zum L.c. TAB.3 Bild 1	8
3.1.	Sichtbarkeit/chronisch-subdurales Hämatom	10
3.2.	Makroskopisches Aussehen des L.c.in Korrelation zur Erythrozytenzählung TAB.4	11
4.	Methodenübersicht TAB.5	13
5.	Schicksal der Erythrozyten im SAR.	22
6.	Physikalische Vorgänge bei der Hämolysen im SAR.	23
6.1.	Verweildauer intakter Erythrozyten im SAR.	23
6.2.	Faktoren, welche die Hämolysen im SAR beeinflussen.	23
6.3.	Hämolysen der Erythrozyten im SAR.	23
6.3.1.	Hämoxygenasen.	24
7.	Xanthochromie des L.c.	25
7.1.	Definition der Xanthochromie.	25
7.2.	Ursachen der Xanthochromie im L.c.	25
7.3.	Beurteilungsverfahren für klaren, trüben und blutigen Liquor cerebrospinalis.	28

7.3.1.	Klarer L.c.	28
7.3.2.	Trüber L.c.	28
7.3.3.	Blutiger L.c. TAB.6	28
7.4.	Beurteilung einer "hämorrhagischen" Xanthochromie auf Grund der Farbgebung.	31
7.4.1.	Farbgebung des zentrifugierten Überstandes und Alter der Blutung.	31
7.4.2.	Kolorimetrische Skala.	32
7.5.	Beurteilung einer "hämorrhagischen" Xanthochromie mit der Spektrophotometrie.	32
7.6.	Spektrophotometrische Messungen normaler Liquores.	33
7.7.	Zeitlicher Verlauf der Xanthochromie nach SAB.	34
7.7.1.	Dauer der Xanthochromie nach einer SAB Bild 2 , TAB. 7	34
8.	Der Abbau des Hämoglobins und seiner Derivate im L.c. im Verlauf einer meningealen Blutung.	37
8.1.	Hämoglobingehalt.	37
8.2.	Oxyhämoglobingehalt.	38
8.3.	Bilirubingehalt.	38
8.4.	Methämoglobingehalt TAB.8	40
9.	Entwicklung der Hämolyse bei artefiziell blutigem L.c. (in vitro Versuche)	43
9.1.	Auswirkungen von Temperatur und Zeit auf den Verlauf der Hämolyse bei artefiziell blutigem Liquor.	43
9.1.1.	Simulierte SAB(Tierversuch)	45
9.2.	Spektrophotometrische Untersuchungen des artefiziell blutigen L.c.	46
9.3.	Oxyhämoglobin /Bilirubin zur DD des blutigen L.c.	46
10.	Andere Xanthochromieursachen.	47
10.1.	Xanthochromie bei Ikterus.	47
10.2.	Berechnung von Bilirubin hämorrhagischen , nicht hämorrhagischen Ursprungs.	49

10.3.	Xanthochromie des L.c. beim spinalen Blocksyndrom.	51
10.3.1.	Zur DD SAB/spinales Blocksyndrom.	52
10.4.	Physiologische Xanthochromie des L.c. beim Neugeborenen.	53
11.	Liquoreiweiß.	53
11.1.	Die Eiweißverhältnisse bei SAB.	53
11.2.	Eiweißverhältnisse im blutigen L.c. und ihre Berechnung.	54
11.3.	Gesamteiweiß.	54
11.3.1.	Die Liquorelektrophorese.	55
11.4.	Massive Erhöhung der β -Globuline zur DD artefizielle/ pathologische Blutbeimengung zum L.c.	56
11.5.	Kolloidreaktionen zur DD blutiger L.c. (Normomastix)	58
12.	Gerinnung.	59
12.1.	Die Blutgerinnung zur DD artefizielle pathologische Blutung in den SAR.	59
12.2.	Fibrinolytische Aktivität in normalen Liquores.	59
12.2.1.	Plasminogenaktivator.	60
12.2.2.	Fibrinogenbestimmung.	60
12.2.3.	Plasminbestimmung.	61
12.2.4.	Plasminogenbestimmung.	62
12.2.5.	Plasminogenaktivatorbestimmung.	62
12.3.	In vitro Versuche zur fibrinolytischen Aktivität in entzündlich veränderten und blutigen Liquores.	63
12.4.	Zur Pathogenese der Fibrinolysesteigerung.	64
12.4.1.	Plasminogenaktivator.	64
12.4.2.	Plasminogen, Fibrinogen.	64
12.5.	Fibrinolyseinhibitoren im L.c.	66

12.6.	Die FSP-Konzentration zur DD artefizielle/ pathologische Blutung.	67
12.6.1.	Differenzmethode zur Unterscheidung von Fibrinogen und FSP.	69
13.	Zur Dreigläserprobe: TAB.9	69
14.	Die Zunahme der Laktatkonzentration. (Tierversuch)	73
15.	Die Benzidinprobe zur diagnostischen Abgrenzung des blutigen L.c.	74
16.	Zur Wiederholung der Punktion in einem höheren Zwischenwirbelraum.	75
17.	Diskussion	76
	Zusammenfassung	86
	Lebenslauf	87
	Literaturverzeichnis	88

A. Problemstellung.

Beim Nachweis eines bluthaltigen L.c.stellt sich für den neurologischen Diagnostiker als erstes die Aufgabe die eigentliche pathologische Subarachnoidalblutung gegen eine akzidentelle bzw. artefizielle Blutbeimengung zum Liquor abzugrenzen. Bluthaltiger Liquor kann nur dann als diagnostisch richtungsweisend gelten, wenn eine durch die Punktion selbst verursachte artefizielle Blutbeimengung zum L.c.zuverlässig von einer pathologischen Blutung in den SAR unterschieden werden kann.

Ogbleich schon viele Differenzierungsmöglichkeiten beschrieben worden sind, fehlt noch immer eine schnelle, einfache und vertrauenswürdige Methode um genuine von artefiziellen Blutungen in den SAR unterscheiden zu können.

B. Ziel der Arbeit.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die zur Zeit gebräuchlichen Unterscheidungsmethoden um artefizielle von pathologischen Blutbeimengungen zum L.c. abzugrenzen, näher zu beschreiben und den diagnostischen Wert der einzelnen Methoden darzulegen.

C. Anatomie.

Das ventrikuläre System besteht aus 4 Ventrikeln, den 2 Seitenventrikeln, dem 3. und dem 4. Ventrikel. Diese Ventrikel kommunizieren miteinander durch das intraventrikuläre Foramen Monroe (Seiten- und 3. Ventrikel) und dem Aquaedukt Sylvius (3. und 4. Ventrikel). Der 4. Ventrikel hat 3 Öffnungen in seinem Dach, die zwei seitlichen Foramina Luschka und das zentrale Foramen Magendie. Das ventrikuläre System kommuniziert mit dem SAR durch diese Foramina. (36)

Die Oberfläche der Ventrikel, wie auch die innerhalb der Ventrikel gelegenen Plexus chorioidei, werden mit einer einzigen Schicht aus kuboidalem Epithel bedeckt. Während die chorioidalen Elemente die kleinen Gefäße und das Bindegewebe umhüllen, werden die ependymalen Elemente in dem spärlich vaskularisierten periventri-

culären glialen Gewebe im ventrikulären Raum gefunden.(36)Die Leptomeningen liegen zwischen Dura mater und Hirngewebe. Sie bestehen aus 2 Schichten: der äußeren Arachnoidea und der inneren Pia mater.Der sogenannte Subarachnoidalraum, der die extraventrikuläre Cerebrospinalflüssigkeit enthält, liegt zwischen diesen beiden Schichten, die durch ein Trabekel-Netzwerk miteinander verbunden sind, welches aus retikulären und kollagenen Fasern und Kapillaren besteht.

D. Produktion, Zirkulation und Resorption des L.c.

Liquordynamik.

Oehmichen (36) 1976 gibt an, daß lange Zeit die Auffassung herrschte,daß der Liquor ausschließlich von den Plexus chorioidei in den Hirnventrikeln gebildet wird.

Siegenthaler (55) schreibt 1976 , daß der Liquor nach Bildung in einer Passage durch die Öffnungen im 4. Ventrikel, die Apertura mediana ventrikuli quarti und die Apertura laterales ventrikuli quarti zirkuliert, anschließend in den SAR kommt, und schließlich in den arachnoidalen Villi (die größten: Pacchioni-Granulationen) via Hirnsinus zur Resorption in die Blutbahn gelangt.

Die Zirkulation des L.c.ist durch die Isotopenzisternographie auch beim Menschen nachgewiesen worden, wobei aber,wie Siegenthaler (55)angibt, der spinale SAR unter normalen Bedingungen weitgehend von der Zirkulation ausgeschaltet sein dürfte.

Dieses Schema wurde durch neuere Untersuchungen ergänzt, die bewiesen, daß die Liquorproduktion und Liquorreabsorption in allen Geweben die den SAR begrenzen stattfinden kann (Plexus chorioidalis, Ependym, Leptomeningen).

Oehmichen (36) 1976 gibt an, daß man bei diesen Untersuchungen beachten muß,daß je nach der untersuchten Tierart dabei individuelle Unterschiede bestehen.

Mann (27) untersuchte 30 Ratten und kam zu folgenden Ergebnissen: Die arachnoidalen Villi in den intrakraniellen Sinus stellen nicht nur den Hauptsitz für die Absorption von Proteinen und Partikeln aus dem CSF-System dar,sondern besitzen auch

charakteristische Widerstände-manometrisch abzuleiten- gegen den Abfluß des L.c. Darüberhinaus werden Fremdkörper (Inulin, Polystyren) wenn sie in den SAR von Ratten infundiert werden, schnell aus dem Liquorsystem in die intracraniellen Sinus transportiert.(27) Oehmichen (36) schreibt, daß die Tatsache, daß während des ersten Lebensjahres noch keine arachnoidalen Villi vorhanden sind darauf hinweist, daß es noch andere Formen der Liquordrainage geben muß.

Nachdem man Farbstoffe,Tinte, und radioaktive Substanzen in den SAR injizierte,wurde eine zusätzliche Form der Liquordrainage gefunden. Dieser Drainage-Weg verläuft entlang der lymphatischen Scheiden der cranialen und spinalen Nerven zu den zugehörigen Lymphknoten. Substanzen, die cerebral injiziert worden waren, entdeckte man in den cervikalen Lymphknoten wieder (37,56),was jedoch nicht unwidersprochen blieb.

Oehmichen (36),gibt an,daß trotz dieser neueren Befunde immer noch allgemein akzeptiert wird,daß die Basisfunktion des Plexus chorioidalis die Liquorsekretion ist.Viele Autoren haben bislang festgestellt,daß die Zellen des Plexus chorioidalis Liquor produzieren.

Da die Elektrolyt-Zusammensetzung des Liquors, der im Plexus chorioidalis produziert wird nicht derjenigen eines Ultrafiltrats aus dem Plasma entspricht, müssen im Plexusepithel aktive Prozesse stattfinden.(36)

E.Ursachen von SAB.

SABs können traumatisch oder spontan bedingt sein.Die in Frage kommenden Ursachen sind vielfältig.Eine angeborene oder erworbene Änderung der Gefäßwand,wie z. B.Aneurysmen, Angiome, Embolien, Thrombosen oder Arteriosklerosen. Mechanische oder toxische Irritationen der leptomeningealen Gefäße wie sie z.B.bei Traumen,Insolationen oder Entzündungen vorkommen.Andere seltene Ursachen sind hämorrhagische Diathesen, die iatrogen zu Stande kommen können, oder durch Leukämien oder Leberkrankheiten.

Beim Alkoholiker kann es auch zu SABs kommen, auf Grund der

gesteigerten Blutungstendenz, in Verbindung mit einer Arteriosklerose. Ursache einer SAB im häufigsten Fall ist ein rupturiertes arterielles Aneurysma. Es findet sich bei 51 % aller spontanen SABs (Oehmichen (36)). Das arterielle Aneurysma liegt vorwiegend an Basisgefäßen, wie an der Arteria carotis interna und am circulus arteriosus Willisii.

Spontane SABs entstehen entweder primär - Blutungsquelle liegt im SAR - oder sekundär - durch den Einbruch intracerebraler Blutungen in den Liquorraum.

1. Ursachen artefizieller Blutbeimengungen zum L.c.

Auch der Geübte kann nicht immer vermeiden, daß durch anatomische Gegebenheiten, während des Einstichs bei einer Suboccipitalpunktion oder bei einer Lumbalpunktion Meningealgefäße verletzt werden und eine blutige Punktion zu Stande kommt. Anfänger verletzen allerdings häufiger die gegenüberliegende Wand des Lumbalkanals (Lüthy (1953)) (26).

Die Möglichkeit einer blutigen Punktion ist bei der lumbalen Liquorentnahme größer als bei der suboccipitalen, weil am distalen Ende des Lumbalkanals wesentlich mehr Gefäße vorhanden sind. Vor allem bei Prozessen die mit einer venösen Stauung einhergehen, werden die Venen leichter verletzt (11). Man bekommt dann bei der Punktion eines Gefäßes des epiduralen Venenplexus praktisch reines Blut.

Ist man sich nun bei der Punktion nicht ganz sicher ob man statt in den SAR in eine Vene geraten ist, so empfiehlt sich nach Lüthy (26) eine Hämoglobinbestimmung. Das anscheinend reine Blut zeigt dann oft einen erstaunlich geringen Hämoglobingehalt, wenn es sich um blutigen Liquor handelt.

1.1. Mikroskopische Beimengungen artefiziellen Blutes zum L.c.

Eine mikroskopische Beimengung artefiziellen Blutes zum Liquor scheint meistens stattzufinden. Oehmichen und Schütze (38) 1973 haben bei 2000 unausgesuchten Liquorzellpräparaten in 92 % der Fälle in verschiedenen Phasen der Liquorentnahme Erythrozyten

nachweisen können.

Die Anzahl der Erythrozyten war jeweils dann am größten, wenn der Zeitraum zwischen Punktion und Präparation am kürzesten war.

Olischer et al (39) 1972 bewertete 1410 unausgesuchte Liquores eines Jahres und konnten bei einem Drittel der Fälle einen mehr oder minder ausgeprägten Erythrozytengehalt nachweisen, während in dem gleichen Untersuchungsgut die Fallzahl der spontanen SABs 24 betrug. Vahar-Matiar (63) 1973 bestätigt, daß bei den meisten Liquorentnahmen zumindest eine mikroskopische Beimengung des Blutes zum Liquor aus dem Punktionskanal im Gewebe unvermeidlich ist. Diese Blutbeimengung beschränkt sich nicht nur auf die korpuskulären Elemente, sondern umfaßt auch den humoralen Anteil des Blutes, vor allem die Beimengung der Serumproteine zum Liquor (63). Deshalb raten erfahrene Liquordiagnostiker die ersten Tropfen des aufgefangenen Liquors cerebrospinalis zu verwerfen, damit es nicht zu falsch positiven Reaktionen kommt. Außerdem ist natürlich eine sorgfältige erste Liquorentnahme sehr wichtig.

Tabelle 1

Häufigkeit einer artefiziellen Blutbeimengung in Routine-Liquorpräparaten.

Autor	P/Z	art.Blt.	Präp.Methode	Färbemethode
Oehmichen 1973(38)	2000	81,6%	Sedimentkammer nach Sayk	Pappenheimfärbung
Oehmichen 1973(38)	200	92%	Membranfilter- technik	Pappenheimfärbung
Olischer 1972(39)	1410	30,3%	Sedimentkammer nach Sayk	May-Grünwald- Giemsa
Vahar-Matiar 1973(63)	6000	90%	Zellfangmetho- de	May-Grünwald- Giemsa

zu Tabelle 1 auf S.5

P/Z = Präparateanzahl
art.Blt. = artefizielle Blutbeimengung in rel.%
Präp.Methode = Präpariermethode

Haupt H.(1976)(10)sagt,daß Lumbalpunktionen die bei Neugeborenen mit Verdacht auf intracranielle Blutungen im Frühstadium durchgeführt werden selten diagnostische Aufschlüsse geben, da eine durch Verletzung der Sinus vertebralis longitudinales oder deren Kommunikationen auftretende artefizielle Blutbeimengung nicht von einer spontanen Blutung unterschieden werden kann, deshalb seien Lumbalpunktionen bei Neugeborenen nur unter therapeutischen Gesichtspunkten durchzuführen.Die mikroskopisch artefiziellen Blutbeimengungen bereiten diagnostisch kaum echte Schwierigkeiten, problematischer wird es, wenn durch die Punktion größere Mengen Blut in den Liquor gelangen(36).

Wenn ein bluthaltiger Liquor gewonnen wird,muß zunächst die Frage geklärt werden, ob ein primär blutiger, essentieller, d.h. pathologisch blutiger Liquor vorliegt, oder die Blutbeimengung erst sekundär iatrogen bei Liquorabnahme durch eine Gefäßverletzung entstanden ist.

2. Klarer Liquor cerebrospinalis bei Subarachnoidalblutungen.

In seltenen Fällen kann es wie Heidrich (11) schreibt geschehen, daß der Liquor bei einer Subarachnoidalblutung klar bleibt, zum Beispiel, wenn der Bluterguß zirkumskript bleibt und abgekapselt werden kann, oder bei Hirndruck der Subarachnoidalraum durch die Tonsillae cerebelli abgeschlossen wird. Ein solcher Effekt kann auch durch Blutgerinnsel in der hinteren Schädelhöhle zu Stande kommen. Als weiteres Beispiel beschreibt Heidrich (11) einen Patienten der drei typische SABs durchgemacht hatte. Bei der vierten Blutungsattacke blieb der Liquor klar, da, wie später die Obduktion zeigte,ein kleines Aneurysma in eine aus fest verlöteter Arachnoidea gebildeten Höhle zwischen den beiden Frontallap-

pen rupturiert war. Offenbar hatten die früheren Blutungen zu einer Verlötung der weichen Hirnhäute geführt, so daß bei der letzten Blutung keine Verbindung mehr zu dem Subarachnoidalraum bestand.

Lee et al.(25) veröffentlichten 1975 eine Studie über CSF-Anormalitäten, die mit den pathologischen Diagnosen von 61 Patienten (deren klinische, pathologische und Lumbalpunktionsbefunde sämtlich vorhanden waren) mit autopsie-verifizierten intracerebralen Hämorrhagien oder cerebralen Infarkten korreliert wurden. Die Lumbalpunktionen waren innerhalb einer Woche durchgeführt worden. Die Liquorfarbe wurde beurteilt und Erythrozyten gezählt. Das Aussehen der CSF wurde als entweder klar, blutig, xanthochrom oder als trüb bezeichnet.

Bei 16 Patienten mit einer intracerebralen Hämorrhagie war die CSF in 4 Fällen klar, blutig in 9 und xanthochrom in 3 Fällen. 75% der Patienten mit intracerebraler Hämorrhagie hatten entweder blutigen oder xanthochromen Liquor cerebrospinalis während bei 25% der Liquor klar blieb.

Bei allen 4 Patienten mit klarem Liquor, hatte die pathologische Untersuchung die Anwesenheit einer intraparenchymalen Blutung unter Einbeziehung von Rinde und weißer Substanz mit einigem Verlust an Blut in den darüberliegenden SAR gezeigt. Von diesen vier Patienten wurden 3 noch am selben Tag und einer am 2. Tag nach Beginn der Symptome lumbal punktiert.

Von den 27 Patienten mit hämorrhagischem Infarkt hatten 21 einen klaren Liquor, 2 einen xanthochromen und ein Liquor hatte ein trübes Aussehen.

Von 18 Patienten mit ischämischem Infarkt war in 15 Fällen die Farbe des Liquors klar und nur in einem Fall trüb. (s. TAB.2)

Tabelle 2

Das Aussehen des L.c. zu dem Zeitpunkt der L.p. nach Lee(25)

Farbe der CSF	ICH	Hämorrhagischer Infarkt	Ischämischer Infarkt	Total
klar	4	21	15	40
blutig	9	0	0	9
xanthochrom	3	2	0	5
trüb	0	1	1	2
unbekannt	0	3	2	5
total	16	27	18	61

ICH = Intracerebrale Hämorrhagie

Lee et al.(25) halten es für möglich, daß der klare Liquor cerebrospinalis bei 4 der 16 Patienten mit intracerebraler Hämorrhagie dadurch entsteht, daß das subdurale Blut in der Region oberhalb der cerebralen Hemisphären lokalisiert bleibt, oder daß die Blutung nicht stark genug ist um eine xanthochrome Verfärbung des L.c. zu bewirken.

Die Lumbalpunktionen dieser 4 Patienten fanden außerdem innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptome statt, so daß es nach Lee et al.(25) möglich ist, daß die Lumbalpunktion vor dem Eintritt des Blutes in die subarachnoidalen oder ventrikulären Räume durchgeführt wurde.

3.Erkennbarkeit einer Blutbeimengung zum L.c.

Lee et al.(25) führten bei 54 von 61 Liquorproben, die von den oben erwähnten Patienten stammten (autoptisch gesicherte intracerebrale Hämorrhagien, ebenso wie autoptisch gesicherte cerebrale Infarkte) Erythrozytenzählungen durch, nachdem diese Proben ihrem Aussehen nach beurteilt worden waren. (s.TAB.3).

Tabelle 3 nach Lee et al.(25):

Erythrozytenzählung im Liquor cerebrospinalis

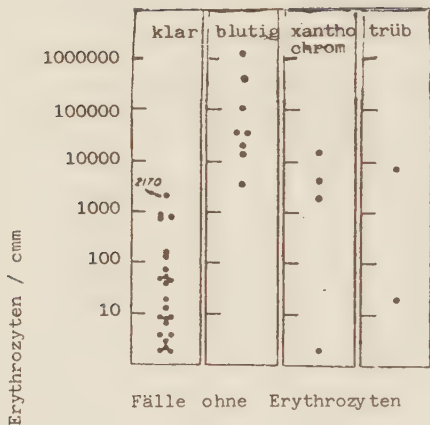
Erythrozyten	ICH	Hämorrhagischer Infarkt	Ischämischer Infarkt	Total
0	1	8	9	18
1-10	0	9	3	12
11-50	0	3	3	6
51-500	1	1	3	5
501-3000	3	3	0	6
>3000	9	3	0	12
unbekannt	2	0	0	2
Total	16	27	18	61

Lee et al. (25) geben an, daß die Anwesenheit von Erythrozyten oft benutzt wird für die DD intracerebrale Hämorrhagie, intracerebraler Infarkt.

Bei 4 Patienten deren Liquor klar war, betrug die Erythrozytenzählung weniger als 3000/cmm. Die Farbe des Liquor cerebrospinalis wurde als blutig oder xanthochrom bei allen Patienten, bei denen die Erythrozytenzählung mehr als 3000 cmm betrug, wahrgenommen. Liquorproben mit über 6000 Erythrozyten /cmm wurden von allen Untersuchern als blutig erkannt.

Zwischen 500 und 6000 Erythrozyten / cmm wurde die Farbe öfters als trüb, xanthochrom oder rosa gefärbt angesehen.(s.Bild 1)

Bild 1



Erythrozytenzählung bei 54 Liquorproben, deren Einklassifizierung nur auf Grund ihres makroskopischen Aussehens erfolgte.

nach Lee et al.(25)

3.1. Sichtbarkeit-chronisches subdurales Hämatom.

Kjellin et al.(18) 1974 untersuchten die Liquorproben von fünf Patienten mit subakutem und 20 Patienten mit chronischem subduralem Hämatom, um die Liquor-Spektrophotometrie als diagnostisches Hilfsmittel zu bewerten.

Eine spektrophotometrische "Xanthochromie" hämorrhagischen Ursprungs wurde bei allen untersuchten Liquorproben festgestellt, während eine definitiv sichtbare Xanthochromie in nur 28% der Fälle beobachtet werden konnte und der Liquor in 52% der Fälle die Bezeichnung farblos erhielt.

3.2. Makroskopisches Aussehen des L.c. in Korrelation zur Erythrozytenzellzählung.

Patten (40) veröffentlichte 1968 eine Studie über die gegenseitige Abhängigkeit der Erythrozytenkonzentration und ihrem makroskopischen Aussehen im Liquor.

Menschlicher Liquor, der keine Zellen, einen Proteinwert von 23mg/100 ml und einen Glucosewert von 88 mg/100 ml aufwies wurde mit Verdünnungsreihen frischen Vollblutes vermischt. Als Kontrolle dienten 2 Röhrchen reinen Liquors und ein Röhrchen mit destilliertem Wasser.

17 Ärzte des Neurologischen Instituts von New York sollten die Proben prüfen, wie sie es am Krankenbett tun und feststellen, welche Gläser Blut enthielten, oder unnormale waren. Für jeden Probanden wurde ein Grenzwert für Blut – die niedrigste Konzentration von Erythrozyten die der Proband noch als blutig identifizieren konnte – und ein Grenzwert für Trübheit – die niedrigste Konzentration der Erythrozyten die der Proband noch für trüb oder unnormale hielt – bestimmt.

Ergebnisse:

Die Wahrnehmungsschwelle für Blut im Liquor lag bei 700 – 6020 Erythrozyten per cmm.

Der Durchschnittsgrenzwert lag bei 3010 Erys per cmm.

Der Grenzwert für Trübheit oder Anormalität betrug 400 – 3040 Erys per cmm.

Der Durchschnittsgrenzwert betrug 760 Erys per cmm.

Jeder war sicher, daß die Röhrchen, die 6000 Erys /cmm oder mehr enthielten blutig waren, und daß Röhrchen, die 3000 oder mehr enthielten trüb oder unnormale waren. Keiner dachte, daß die Kontrollgläser Blut enthielten außer einem der an centralen Skotomen beidseits und an einer Opticusneuritis litt und dieser meinte, daß das Kontrollglas trüb sein könnte. Ein Proband mit Rot-Grün-Farbenblindheit hatte einen Blutschwollenwert von 3040 und eine Trübheitsschwelle von 400. Da sich die wahrgenommenen Grenzwerte

von Arzt zu Arzt unterschieden, schlug Patten(40) vor, daß jeder Arzt seinen eigenen Schwellenwert bestimmen sollte.

Nach SABs kann eine sichtbare Xanthochromie aus folgenden Gründen fehlen:

1. Bei kleinen Blutungen kann die Anzahl der Erythrozyten zu gering sein, um dem Liquor cerebrospinalis eine sichtbare Veränderung zu verleihen. Heidrich (11), Oehmichen (36).
2. Der Liquor kann nach SABs auch klar sein (Lee (25), Heidrich (11), Tourtelotte (61)).
3. Wenn das Krankheitsereignis, das zur Blutung geführt hat, erst wenige Stunden zurückliegt, so kann trotz Abfließen gleichmäßig blutigen Liquors der Überstand nach Zentrifugieren noch klar sein, weil der Erythrozytenabbau noch nicht so weit fortgeschritten ist, um eine sichtbare Färbung des flüssigen Liquoranteils zu bewirken (11).
4. Der Liquor kehrt nach einem Blutungsereignis in den SAR zu seinem normalen, klaren, farblosen Zustand innerhalb von durchschnittlich 20 Tagen (44,31) zurück, was besagt, daß im allgemeinen über diesen Zeitabschnitt hinaus keine retrospektive Diagnosestellung einer SAB mehr möglich ist.
5. Die wahrgenommenen Grenzwerte für blutigen oder anormalen Liquor cerebrospinalis variieren von Arzt zu Arzt beträchtlich. Dies bedeutet, daß es dem Untersucher nicht möglich ist unterhalb seines individuellen Schwellenwertes eine eventuell vorhandene Xanthochromie des Liquor cerebrospinalis zu erkennen.

Mc. Menemey (29) hat als ungefähre Sichtbarkeitsgrenze 500 Erys / cmm Liquor ermittelt. Nach Tourtelotte et al. (61) können wenigstens 360 Erythrozyten / cmm den Liquor als

klar erscheinen lassen. Patten (40) wiederum ermittelte im Durchschnitt 760 Erythrozyten / cmm.(s.TAB.4).

Tabelle 4

Durchschnittlich ermittelte Sichtbarkeitsgrenzen für Erythrozyten pro cmm bei denen der L.c. makroskopisch als klar, trüb, xanthochrom oder blutig eingestuft wurde.

Autor	Durchschnittliche Grenzwerte der Erys/cmm im		
	klaren L.c.	xanthochromen L.c.	blutigen L.c.
Mc.Menemey(29)	500		
Tourtelotte(61)	360		
Patten(40)	760	3000	6000
Lee(25)		3000	6000

4. Methodenübersicht

Die derzeit gebräuchlichsten Methoden um artefiziell blutigen Liquor von genuin blutigem Liquor abzugrenzen, sind folgende:

1. Die Qualifikation einer traumatischen oder atraumatischen Liquorpunktion seitens des Klinikers.
2. Die Drei-Gläserprobe
 - 2.1. Makroskopisch sichtbare Klärung des L.c.
Bei der 3-Gläserprobe wird der bluthaltige Liquor unmit-

telbar bei der Punktion in 3 Röhrchen aufgefangen (manchmal auch mehrere Röhrchen), wobei eine gleichmäßig blutig verfärbte Flüssigkeit, die mit dem Abtropfen des Liquors nicht abnimmt für eine spontane intrathekale Blutung spricht, während ein Abtropfen mit makroskopisch sichtbarem ,abnehmendem Blutgehalt auf eine artefizielle Gefäßverletzung schliessen läßt.(29,60)

- 2.2. Durch Erythrozytenzellzählung ermittelte Klärung des L.c.
Bei traumatischer Punktion zeigt die Zellzählung, die in aufeinanderfolgenden Proben durchgeführt wird eine fortschreitende Abnahme der Erythrozyten an, bei rein spontaner Blutung ist dies nicht der Fall.(60)

- 2.3. Durch spektrophotometrische Messungen des Oxyhämoglobins ermittelte Klärung des L.c.

Die Abnahme des Oxyhämoglobins bei der fraktionierten Liquorentnahme weist auf eine traumatische Punktion hin. Bei rein spontanen Blutungen tritt keine Veränderung des Oxyhämoglobingehaltes in den aufeinanderfolgenden Liquorproben auf.(60)

3. Errechnung der Zellzahl im L.c.

Im Blut besteht ein Verhältnis zwischen roten und weißen Elementen wie 1:500 bis etwa 1:1000. Man kann daher die der Blutbeimengung zugehörige Leukozytenzahl von der im Liquor gefundenen Leukozytenzahl abziehen. Erst wenn die erythrozytenbezogene Leukozytenzahl überschritten ist, weist dies in Richtung Pleozytose.(39)

4. Die Demonstration von Erythrophagen.

4 Stunden nach einer SAB lassen sich zytologisch Erythrophagen im L.c. nachweisen, die im akut artefiziell blutigen Liquor fehlen.

5. Die Demonstration von Siderophagen.
Frühestens 72 Stunden nach einer SAB treten Siderophagen auf, die sich mit zytologischen Methoden nachweisen lassen, und die im akut artefiziell blutigen L.c. fehlen.(38)
6. Das Auftreten von Stechäpfeln und Zellschatten (ghost cells).
Ausgelaugte, wie Stechäpfel aussehende Erythrozyten und Zellschatten sollen das längere Verweilen der Erythrozyten im nicht zuträglichen Milieu des L.c. und damit die pathologische Blutung anzeigen.(28)
7. Die massive Erhöhung der β -Globuline im L.c.
Pathognomonisch für eine SAB ist ein Anstieg der β -Globuline auf 50 rel.% und mehr, was bei artefiziellen Blutungen nicht der Fall ist.(63)
8. Die Xanthochromie des L.c.
 - 8.1. Einfache Inspektion.
Zentrifugiert man einen artefiziell blutigen Liquor, so setzt sich am Boden des Röhrchens eine rote Schicht von Erythrozyten ab. Die darüberstehende Schicht ist wasserklar und vollkommen farblos. Der Überstand bei einer nativen Blutung ist hingegen xanthochrom.(53)
 - 8.2a. Die spektrophotometrische Demonstration von Oxyhämoglobin
Im Frühstadium nach pathologischen Blutungen in den Liquorraum herrscht das Pigment Oxyhämoglobin vor.
Bei artefiziellen Blutbeimengungen zum L.c. soll das Oxyhämoglobin angeblich nicht in Erscheinung treten.(3,5)
 - 8.2b. Der Bilirubinnachweis bei Blutungen in den SAR, die älter als 3 Tage sind.

9. Die Schüttelprobe.
Wenn man bei einer SAB das Punktat einige Zeit im Glas stehen läßt, sinken die Erythrozyten langsam zu Boden und bilden einen Bodensatz, der sich durch Schütteln wieder gleichmäßig suspendieren läßt.
Bei einer artefiziellen Blutung gerinnt nach dem Sedimentieren das frisch in den Liquor gelangte Blut, und bildet eine kompakte Masse, die sich nicht gleichmäßig aufwirbeln läßt.(11)
10. Die Blutgerinnung zur DD artefizieller pathologische Blutung in den SAR. Bei einer akzidentellen Blutung koaguliert das Blut im Liquor, was bei einem nativ blutigen Liquor nicht eintritt. Was noch im Liquor flottiert, sind die Erythrozyten die der Koagulation entgangen sind, oder von der Oberfläche des Koagulums wieder abgespült werden.
11. Die Fibrin(ogen)spaltprodukt (FSP)-Konzentration.
Die Grundlage für die diagnostische Unterscheidungsmöglichkeit zwischen einer autochthonen SAB und einem artefiziell blutigen Liquor liegt nach erfolgter Komplettierung des fibrinolytischen Systems durch den Blutanteil, in der nach artefizieller Blutbeimengung zum Liquor noch nicht abgelaufenen proteolytischen Fibrin(ogen)-Abbaureaktion zu den Fibrin(ogen)-Spaltprodukten.(16)
12. Die Schlierenbildung.
Man kann manchmal eine frisch artefizielle Blutung schon beim Atropfen des Liquors erkennen. Man sieht in den klaren Liquortropfen rote Blutschlieren, weil das Blut einige Zeit braucht um sich mit dem Liquor zu vermischen.(29)
13. Die Benzidinprobe.
Bei wenig intensiver Xanthochromie soll die Benzidinprobe den Nachweis der eingetretenen Hämolyse roter Blutzellen

erbringen. Ein positiver Ausfall spricht für eine pathologische Liquorblutung, während bei artefizieller Blutbeimengung die Probe negativ bleibt. (48)

14. Die Normomastixreaktion.

Sie kann bei Plasmazusatz zum Liquor, wenn die Menge der Erythrozytenzahl 50.000/3 entspricht, eine Ausfällung zeigen, was bei Hämolyse von Erythrozyten allein nicht der Fall sein soll. (50)

15. Der relative Anteil der Laktatkonzentration (Tierversuch).
Inkubierte Erythrozyten produzieren mangels einer aeroben Glykolyse Laktat. Nach einer SAB wird deshalb erwartet, daß die Laktatkonzentration als eine Funktion der Zeit im blutigen Liquor zunimmt, wohingegen die Laktatkonzentration einer punktionsbedingt artefiziellen Liquorprobe mit der Laktatkonzentration einer nicht verunreinigten Liquorprobe identisch sein sollte. Voraussetzung ist die schnelle Verarbeitung des L.c. (54)

16. Erneute Punktion in einem höheren Zwischenwirbelbereich.
Beim sitzenden Patienten erhält man bei sofortiger erneuter Punktion in einem höher gelegenen Intervertebralraum im Falle einer artefiziellen Blutung normalerweise einen blutfreien Liquor, während umgekehrt die native Blutung einen verfärbten Liquor liefert.

17. Wiederholung der Punktion an aufeinanderfolgenden Tagen.

Tab. 5 Methodenübersicht

AUTOR	METHODE	ARTEFIZ. BLUTUNG	PATHOL. BLUTUNG
MC MENEMEY (29) 1954 TOURTELOTTE (60) 1958	3 GLÄSER PROBE	ABNEHMENDER BLUTGE- HALT IN DEN AUFEIN- ANDERFOLGENDEN PRO- BEGLÄSERN	GLEICHMÄSSIG VER- FÄRBTE BLUTHALTIGE FLÜSSIGKEIT IN ALLEN DREI GLÄSERN
TOURTELOTTE ET AL (60) 1958	ERYTHROZYTEN ZÄHLUNG BEI 3 GLÄSER PROBE	ABNAHME DER ERYTHRO- ZYTEN IN DEN AUFEIN- ANDERFOLGENDEN LIQUORPORTIONEN	ERYTHROZYTENZAH BLEIBT GLEICH
TOURTELOTTE ET AL (69) 1958	OXYHÄMOGLOBIN BESTIMMUNG IN 3 GLÄSER PROBE	ABNAHME DES OXYHÄ- MOGLOBINGEHALTES BEI DER FRAKTIO- NIERTEN LIQUORENT- NAHME	KEINE VERÄNDERUNG DES OXYHÄMOGLOBIN- GEHALTES IN DEN AUF- EINANDERFOLGENDEN PROBEN
RAUTENBACH 1968	DEMONSTRATION VON ERYTHRO- PHAGEN	KEINE ERYTHROPHAGEN NACHWEISBAR NACH OEHMICHEN (38) IN VITRO ENTSTEHUNG DER ERYTHROPHAGEN MÖGLICH	VIELE ERYTHROPHAGEN DEUTEN AUF SAB HIN (38) FRÜHESTENS NACH VIER STUNDEN
OEHMICHEN ET AL (38) 1973	DEMONSTRATION VON SIDERO- PHAGEN	KEINE SIDEROPHAGEN NACHWEISBAR	SIDEROPHAGEN NACH- WEISBAR FRÜHESTENS NACH 72 STUNDEN

Tab. 5 Fortsetzung

AUTOR	METHODE	ARTEFIZ. BLUTUNG	PATHOL. BLUTUNG
MATTHEWS (28) 1955	AUFTRETEN VON STECHÄPFELN + ZELLSCHATTEN	ANGEBLICH KEINE STECHÄPFEL UND ZELLSCHATTEN	AUFTRETEN VON STECH- ÄPFELN UND ZELL- SCHATTEN
VAHAR-MATIAR (63) 1973	MASSIVE ERHÖ- HUNG DER B-GLOBULINE	KEIN ANSTIEG DER B-GLOBULINE	ANSTIEG DER B-GLO- BULINE AUF 50 REL.% UND MEHR
SCHMIDT (53) 1968	XANTHOCHROMIE	ÜBERSTAND IM PROBE- GLAS WASSERKLAR	ÜBERSTAND IST XANTHOCHROM (FRÜHES- TENS NACH 6 STD.) SELTEN EINMAL RÖTLICH
BARROWS ET AL (3) 1955 CABANNES ET AL (5) 1968	SPEKTROPHOT. MESSUNGEN OXYHÄMOGLOBIN	ANGEBLICH KEIN AUF- TRETEN VON OXYHÄMO- GLOBIN IM FRÜHSTA- DIUM	IM FRÜHSTADIUM (NACH 2 STD.) AUFTRETEN VON OXYHÄMOGLOBIN
BARROWS ET AL (3) 1955	SPEKTROPHOT. MESSUNGEN BILIRUBIN	KEIN AUFTRETEN VON BILIRUBIN	3 TAGE NACH SAB AUF- TRETEN VON BILIRUBIN

Tab. 5 Fortsetzung

AUTOR	METHODE	ARTEFIZ. BLUTUNG	PATHOL. BLUTUNG
HEIDRICH (11) 1970	SCHÜTTELPROBE	ERYTHROZYTEN LASSEN SICH NICHT MEHR GLEICHMÄSSIG AUF- WIRBELN	DURCH SCHÜTTELN LAS- SEN SICH DIE ERYTHRO- ZYTEN WIEDER GLEICH- MÄßIG SUSPENDIEREN
FISCHER (7) 1958	BLUTGERINNUNG	DAS BLUT KOAGULIERT IM L.C.	DAS BLUT IM L.C. KOAGULIERT NICHT
HINDERSIN UND HEIDRICH (16) 1978	FIBRINOGENSP. PRODUKT (FSP) KONZENTRATION	KEINE SPALTPRO- DUKTE NACHWEISBAR	NACH 6 STD.FIBRIN (OGEN)SPALTPRODUKTE NACHWEISBAR IN VITRO VERSUCHE
HEIDRICH (11) 1970	SCHLIERENBIL- DUNG	SCHLIERENBILDUNG SICHTBAR	KEINE SCHLIEREN- BILDUNG
RUPPRECHT (48) 1966	BENZIDINPROBE	BENZIDINPROBE BLEIBT NEGATIV	BENZIDINPROBE POSI- TIV (NACH 6 STD)
SCHALTENBRAND ET AL (50) 1959	NORMOMASTIX REAKTION	KEINE AUSFÄLLUNG	AUSFÄLLUNG

Tab. 5 Fortsetzung

AUTOR	METHODE	ARTEFIZ. BLUTUNG	PATHOL. BLUTUNG
SHUTTLEWORTH ET AL (54) 1977	LAKTATKONZEN- TRATION (TIERVERSUCH)	NORMALE LAKTATKON- ZENTRATION	ZUNAHME DER LAKTAT- KONZENTRATION ALS EINE FUNKTION DER ZEIT (NACH 4 STD.)
VEUGER (64) 1977	ERNEUTE PUNK- TION - HÖHERER ZWISCHENWIR- BELBEREICH	ERHALT EINES BLUT- FREIEN LIQUORS	ERHALT EINES VER- FÄRBTEN LIQUORS
VEUGER (64) 1977	WIEDERHOLUNGS- PUNKTION AM NÄCHSTEN TAG	ERHALT EINES BLUT- FREIEN LIQUORS	ERHALT EINES VER- FÄRBTEN LIQUORS

5. Schicksal der Erythrozyten im SAR.

Oehmichen (36) 1976 berichtet, daß es drei Hypothesen gibt - die auch experimentell belegt worden sind, - um das schnelle Verschwinden der Erythrozyten aus dem Liquorraum zu erklären:

1. Die Erythrozyten werden direkt in den Blutkreislauf reabsorbiert (58).

Es waren zum Beispiel Versuche durchgeführt worden, bei denen Hunden intracisternal Chrom-markierte Erythrozyten injiziert worden waren. Diese Chrom-markierten Erythrozyten wurden dann später wieder in intaktem Zustand im peripheren Blut gefunden (25% innerhalb von 48 Stunden). Es fand nur eine unbedeutende Hämolyse statt (1).

2. Die Erythrozyten verschwinden via lymphatisches System, (Lymphdrainage).

Histologen führten Experimente mit Hunden und Katzen durch, bei denen sie radioaktiv (H-DFP) markierte peritoneale Makrophagen ebenso intracerebellär wie auch intracisternal injizierten. Sie fanden markierte Zellen eine Stunde später in den Halslymphknoten (keine quantitativen Angaben) (56).

3. Die Erythrozyten degenerieren innerhalb des SAR.

Die Erythrozyten verschwinden auf dem Wege der Hämolyse und Phagozytose (37,36).

Welche der 3 oben genannten Hypothesen bei pathologischen Prozessen überwiegt, scheint noch nicht ganz geklärt (36). Oehmichen (36) meint, daß alle 3 Prozesse wahrscheinlich gleichzeitig ablaufen, um den SAR wieder schnellstens von den Fremdkörpern zu befreien.

6. Physikalische Vorgänge bei der Hämolyse im SAR.

6.1. Verweildauer intakter Erythrozyten im SAR,

Mc.Menemey (29) berichtet, daß es Schwierigkeiten bereite genauere Angaben über die Verweildauer der unhämolysierten Erythrozyten im Subarachnoidalraum nach Blutbeimengung zum Liquor zu machen, weil es nicht immer möglich ist, den Zeitpunkt, an dem z.B. eine aneurysmabedingte Blutung zum Stillstand kam, zu ermitteln.

Zusätzlich kann man eine geringfügige Nachblutung oder eine von der ursprünglichen Blutung unabhängig auftretende Blutung nie sicher ausschließen.

Heidrich (11) gibt an, daß um den 9. Tag herum, nach einmaliger Blutung meist keine Erythrozyten mehr nachweisbar sind. Richardson et al. (44), wie auch Mc. Menemey (29) stimmen mit Heidrich überein.

6.2. Faktoren welche die Hämolyse im SAR beeinflussen.

Normalerweise beträgt die durchschnittliche Lebensdauer von Erythrozyten im peripheren Blut 120 Tage.

Die schnelle Lyse der Erythrozyten im Liquor cerebrospinalis (kürzester Zeitraum 2-4 Stunden) ist bislang nur unzureichend geklärt worden (Fishman (8) 1980). Die Hämolyse kann nach Fishman (8) nicht auf Grund irgendeiner osmotischen Differenz zwischen Plasma und CSF zu Stande kommen, da die Osmolarität beider Flüssigkeiten im wesentlichen dieselbe ist (8). Nach Heidrich (11) 1970 dagegen hängt die Geschwindigkeit mit der die Erythrozyten im SAR hämolysiert werden, stark vom osmotischen Druck des Liquor cerebrospinalis ab, welcher allerdings keine Konstanz aufweist. Heidrich (11) schreibt, daß PH-Verschiebungen nach der sauren Seite durch den entzündlichen Prozeß - aseptische Meningitis - bedingt, die Hämolyse ebenfalls fördern sollen. Der Liquor PH-Wert ist bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts weitgehend konstant infolge Verschiebung der Bicarbonatkonzentration (Mitchell et al (33) 1965).

Fischer et al. (7) 1958 weisen darauf hin, daß bei hohem Eiweißge-

halt des Liquors sich ein schützender Eiweißfilm bilden kann, welcher die Hämolyse der Erythrozyten verzögert.

Fishman (8) schreibt, daß es ihm als wahrscheinlich erscheint, daß das Fehlen von genügend Plasmaproteinen im Liquor cerebrospinalis, die normalerweise die Erythrozytenmembran stabilisieren großteils für die schnelle Lyse der Erythrozyten im Liquor cerebrospinalis verantwortlich ist.

Mc. Menemey (29) schreibt, daß das Milieu des Liquors günstig für den Hämolyseprozeß zu sein scheint, zum einen verlassen die empfindlich angepaßten Erythrozyten die Sicherheit ihrer normalen Umgebung, die des Plasmas, und sind zum anderen von ihrer normalen Quelle, dem Oxygen, abgeschnitten. Dadurch wird die ihnen eigene Instabilität erhöht, Schwellung und Stromatolyse treten auf.

Die physiko-chemische Basis der Hämolyse mag bei der SAB mit der Permeabilität der Erythrozyten-Membran gegenüber anorganischen Anionen und Kationen, oder vielleicht mit einer Beeinträchtigung ihrer natürlichen Fähigkeit, Natrium abzugeben zusammenhängen.

6.3. Hämolyse der Erythrozyten im SAR.

Rupprecht et al.(48) geben an, daß die Erythrozyten in dem für sie fremden Milieu infolge Osmohämolyse Form- und Strukturveränderungen erleiden. Etwa 6 Stunden nach stattgehabter Blutung tritt das Hämoglobin durch die hochgradig geschädigte Randzone des Erythrozyten und wird in der CSF gelöst, färbt diese mehr oder weniger und unterliegt allmählich einer enzymatischen Abbaureaktion zu Choleglobin, Biliverdin, Bilirubin und Urobilin (48).

6.3.1. Hämoxygenase

Roost et al.(46) untersuchten die Umwandlung von Hämoglobin zu Bilirubin bei einer Ratte mit einer künstlich induzierten SAB. Das Enzym, das für die Umwandlung verantwortlich ist, die Hämoxygenase, wurde im Plexus chorioideus, in der Arachnoidea und in der Hirnrinde entdeckt.

Die Aktivität der Häm-Oxygenase nahm nach einer Verzögerung von 12 Stunden um das Vierfache zu, analog der Verzögerung des

Auftretens von Bilirubin, das bei Patienten beobachtet worden war. Fishman (8) 1980 gibt an, daß die Verzögerung von der Zeitdauer der Einwanderung genügender Makrophagen in die Leptomeningen abhängen könnte.

Walton (66) berichtet, daß das Bilirubin erstmals 10 Stunden nach einer SAB beobachtet wird, 48 Stunden später ein Maximum erreicht und nach einer starken Blutung für 2-4 Wochen bestehen bleiben kann.

7. Die Xanthochromie des L.c.

7.1. Definition der Xanthochromie

Der L.c. eines gesunden Menschen ist farblos und wasserklar. Schon bald nach Einführung der Lumbalpunktion entdeckte man, daß der Liquor gelegentlich gelbe Pigmente enthielt. Im Jahre 1902 schlugen Milian und Chiray vor, den Terminus "Xanthochromie" zu verwenden, um den Überstand des Liquor cerebrospinalis nach einer SAB zu beschreiben. Ungenauerweise bezeichnet man seit damals und auch heute noch, fast alle Farbveränderungen, die der Liquor cerebrospinalis annehmen kann als xanthochrom, wobei die Verwendung dieses Ausdrucks, für eine Vielzahl der unterschiedlichsten Farbtöne - die Farbskala reicht von portweinbraun bis strohgelb - benutzt wird (Cabannes et al. (5)).

7.2. Ursachen der Xanthochromie im Liquor Cerebrospinalis.

Man hat beim Nachweis einer Liquorxanthochromie, wie schon erwähnt, kein ätiologisch einheitliches Symptom vor sich. Jede Gelbfärbung des Liquors ist mehrdeutig. Sayk 1962 sagt, daß die Ursache der Xanthochromie nicht immer zu kären ist. Auf alle Fälle sollte man sich vor der schnellen Assoziation xanthochromer Liquor - Subarachnoidalblutung hüten, trotz der Tatsache, daß eine SAB nach Kjellin (19) die wohl häufigste Ursache einer Xanthochromie des Liquor cerebrospinalis ist. Eine Xanthochromie des Liquor cerebrospinalis kann vorkommen:

1. Nach Blutungen in den SAR

2. Übersteigt das Liquorprotein 150 mg/dl, ohne daß eine Blutung stattfand, so ist meist eine schwache Xanthochromie zu sehen. Im Rahmen eines spinalen Blocksyndroms (Heidrich 11), der Polyneuritis oder einer Meningitis kann die Xanthochromie ganz beträchtliche Ausmaße annehmen (Fishman,8)
3. Durch den Übertritt von Gallenfarbstoffen aus dem Blut ()15mg/100ml) (Heidrich (11)).
4. Durch die physiologische Gelbfärbung des Liquor cerebrospinalis beim Neugeborenen.
5. Nach einer besonders traumatischen Liquorpunktion besteht die Möglichkeit, daß eine Xanthochromie auftritt, die 2 bis 5 Tage lang nach der traumatischen Originalpunktion im Liquor zu sehen sein kann (Fishman (8) 1980).
Als seltenere Ursachen die eine Xanthochromie im Liquor cerebrospinalis bewirken können, kommen in Betracht:
6. Flavine
7. Urochrome
8. Lipochrome
9. Karotinoide
Bei Karotinämie (bei Menschen , die sich meist von Karotten ernähren) kann es durch die Karotinoide zu einer Xanthochromie (orange Farbe) des Liquor cerebrospinalis kommen (8).
10. Melanin
Gelbfärbung des Liquors durch farbstoffhaltige Stoffe die selbst aus Geschwulstneubildungen stammen und direkt in den Liquor gelangen, wie zum Beispiel das Melanin bei den Melanoblastomen (Heidrich (11)).

11. Gelbfärbung des Liquors durch die Stoffwechselprodukte von Bakterien (ref. Schmidt (53)), die gelegentlich bei bakteriellen Meningitiden auftreten.
12. Crosby et al. 1953 entdeckten 3 neue Farbstoffe, die sie zwar nicht identifizieren konnten, aber vermuteten, daß es sich dabei um gefärbte Substanzen von zerstörtem Nervengewebe handele (ref. Schmidt (53)).
13. Reste von oberflächenaktiven Reinigungsmitteln am Punktionsgerät oder an den verwendeten Glaswaren haben eine hämolytische Wirkung und es kann zu einer raschen Hämolyse der Erythrozyten im SAR und zur Entstehung einer Xanthochromie kommen. (29)
14. Verwendung gelben Lichtes oder gelben Hintergrundes.
15. Verwendung gelber Röhrchen.
16. Bei Verwendung wassernasser Röhrchen kann es ebenfalls zu einer Hämolyse der Erythrozyten und damit zu einer Xanthochromie des Liquor cerebrospinalis kommen (Mc. Menemey (29)). Es ist unmöglich auf Grund des makroskopischen Aussehens des Liquor cerebrospinalis eine blutungsbedingte Xanthochromie von einer Xanthochromie anderer Ursache zu unterscheiden. Man kann zusammenfassend sagen, daß eine sichtbare Xanthochromie des Liquor cerebrospinalis immer hoch verdächtig auf ein pathologisches Geschehen im ZNS ist (11), aber als einziges Kriterium um punktionsbedingte artefizielle Blutungen von autochthonen Blutungen in den SAR unterscheiden zu können, nicht ausreicht.

7.3. Beurteilungsverfahren für klaren, trüben und blutigen L.c.

7.3.1. Klarer L.c.

Der Liquor cerebrospinalis eines gesunden Menschen sieht farblos und wasserklar aus. Eine Zellzahl von 1-5/3 wird als normal bezeichnet (11). Von einer pathologischen Zellvermehrung wird heutzutage erst ab 15/3 Zellen gesprochen (11).

Benutzt man neuere elektronische Zählmethoden so lassen sich bei normalen Liquores 5-75/3 Zellen nachweisen (11).

7.3.2. Trüber Liquor cerebrospinalis

Bei Zellkonzentrationen zwischen 500 und 6000 pro cmm wird die Farbe des Liquor cerebrospinalis zumeist als trüb, xanthochrom oder rosagetönt wahrgenommen (Lee et al. (25) 1975).

Die Beurteilung hängt vom Untersucher ab, von einer guten Beleuchtung, von der Benutzung klarer Glasröhrchen (besser als Plastikröhrchen) und davon, ob man eine ausreichende Menge Liquor zur Verfügung hat (wenigstens 1 ml CSF) (Fishman (8)).

Ein trüber Liquor kommt meist durch eine Pleozytose zu Stande, es müssen nach Fishman (8) mindestens 200 Leukozyten pro cmm vorhanden sein, bis eine solche Veränderung entdeckt werden kann, obgleich auch wenige Zellen mit dem Tyndall-Effekt beobachtet werden können. (8)

Eine grünliche Tönung des Liquor cerebrospinalis kann man manchmal bei eitrigem Liquor cerebrospinalis wahrnehmen (8).

Eine trübe, fette Emulsion kann durch den Austritt des halbflüssigen Inhalts eines epiduralen Fettläppchens während der Lumbalpunktion zu Stande kommen (30).

7.3.3. Blutiger Liquor cerebrospinalis.

Bei Zellkonzentrationen, die 6000 Erythrozyten / cmm und mehr enthalten wird die Farbe des Liquor cerebrospinalis von praktisch allen Untersuchern als blutig wahrgenommen (25), (40).

Wenn man einen artefiziell blutigen Liquor scharf zentrifugiert, so setzt sich am Boden des Röhrchens eine rote Schicht von

Erythrozyten ab. Die darüberstehende Schicht ist wasserklar und vollkommen farblos und stellt in der Hauptsache Liquor dar (11). Der Überstand bei einer nativen Blutung hingegen ist xanthochrom. In diesem Fall ist Hämolyse eingetreten, wodurch der rote Blutfarbstoff in der überstehenden Flüssigkeit gelöst ist und so die Verfärbung bewirkt (Heidrich (11)).

Man muß aber daran denken, daß dieses Kriterium nur im positiven Fall zur Entscheidungshilfe beiträgt, nicht aber im negativen, denn ganz frische nur einige Stunden alte Blutungen färben den Liquor noch nicht gelb.

Da jede Farbveränderung des Liquor cerebrospinalis hochverdächtig auf ein pathologisches Geschehen im ZNS ist, kommt dem Versuch zur Objektivierung des Geschehens eine große Bedeutung zu (Barrows und Hunter (3)).

Nach Barrows et al.(3) 1955 sollte der Untersucher die Vielzahl der möglichen Farbnuancen, die eine Xanthochromie aufweisen kann, so genau wie möglich beschreiben, denn jede Farbnuance entspricht genau einem der Pigmente oder einer Pigmentmischung, die z.B. bei SABs durch den Abbau des Hämoglobins entstehen.

Olischer et al.(39) 1972 geben an, daß z.B. im Falle einer artefiziellen Blutung in den Liquor schon ein minimaler Zusatz von Blut zum Liquor im Verhältnis von 1:10000 eine rötliche, von 1:1000 eine rötlich-deckfarbene Verfärbung und bei einem Mischungsverhältnis Blut:Liquor von 750:1 bereits das blutige Aussehen des Liquors bewirken kann. Dagegen reicht die gelbliche Eigenfarbe des Serums erst bei einer relativ starken artefiziellen Blutbeimengung zum Liquor cerebrospinalis im Verhältnis 1:5 aus, um eine schwach angedeutete Xanthochromie zu bewirken.

(Vahar-Matiar (63)). Siehe Tabelle 6

Tabelle 6

Veränderungen im Liquor cerebrospinalis nach artefizieller Blutbeimengungen zum Liquor cerebrospinalis (nach Olischer et al.(39)).

Blut:L.c.	Farbe	Erys cmm	Leukos cmm	Durch Blutbeimengung zusätzlich bedingter Eiweißgehalt in mg%.
1:10	blutig	1500000 3	2000 3	500
1:100	blutig	150000 3	200 3	50
1:250	blutig	70000 3	80 3	20
1:500	blutig	30000 3	40 3	10
1:750	blutig	23000 3	30 3	8
1:1000	rötlich	15000 3	20 3	5
1:10000	getönt	1500 3	2 3	0,5
1:100000	wasserklar	150 3	----	---

Der Erythrozytenbeimengung von 10.000|3 entspricht eine Vermehrung des Gesamteiweiß im Liquor cerebrospinalis von ungefähr 3 mg%.(Olischer,39).

7.4.

Beurteilung einer hämorrhagischen Xanthochromie auf Grund der Farbgebung.

7.4.1.

Farbgebung des zentrifugierten Überstandes und Alter der Blutung.

Rupprecht et al. (47) 1963 befaßten sich mit der Farbgebung des zentrifugierten Überstandes des Liquor cerebrospinalis und dem Alter der Blutung.

Sofern es sich nicht um Sickerblutungen oder um schubweise auftretende Sanguinationen handelt, sind nach Rupprecht (47) auf Grund der Farbgebung des Überstandes der Cerebrospinalflüssigkeit Angaben über das Alter der in den Liquorraum erfolgten Blutung möglich.

1. Bei wasserklarem Überstand erfolgte die Blutung maximal 5-6 Stunden vorher.
2. Eine Rot- bis Rosafärbung der gewonnenen Liquorproben findet man bei einer frischen Blutung, wobei es sich natürlich auch um eine Nachblutung handeln kann.
3. Bei Rosafärbung liegt die Blutung mehr als 6 bis maximal 36 Stunden zurück.
4. Bei Orangefärbung liegt die Blutung 36-48 Stunden zurück.
5. Eine reine Gelbfärbung wurde von Rupprecht und Scherzer (47) erst nach mehr als 84 Stunden beobachtet.
6. Wasserklarheit wird erst wieder nach zwei Wochen erreicht (Rupprecht et al. (47)).

7.4.2. Kolorimetrische Skala.

Cabannes und Mitarbeiter (5) 1968 haben versucht eine kolorimetrische Skala auszuarbeiten, um die verschiedenen Stadien des Blutabbaus mit der Farbe des xanthochromen Überstandes zu vergleichen.

Auf Grund ihrer Resultate sind Cabannes und Mitarbeiter (5) der Meinung, daß es nicht möglich sei, eine sinnvolle Skala zu erstellen, da die jeweils unterschiedliche Stärke der Blutung und die jeweils unterschiedlichen Pigmentmischungen keine Standardisierung erlauben.

Kjellin et al. (18) betonen, daß die Farbe des Liquor cerebrospinalis keine Informationen über die anteilmäßige Pigmentzusammensetzung der Metaboliten liefert, die die Xanthochromie entstehen lassen.

7.5.

Beurteilung einer hämorrhagischen Xanthochromie mit der Spektrophotometrie.

Barrows et al. (3) gelang es 1955 mit Hilfe der Spektrophotometrie die Pigmente, welche nach einer SAB für die Xanthochromie des Liquor cerebrospinalis verantwortlich sind, zu identifizieren. Es handelt sich dabei um die drei Pigmente Oxyhämoglobin, Methämoglobin und Bilirubin.

Jedes der 3 Pigmente hat in reiner Form seine charakteristische Farbe. So ist das reine Oxyhämoglobin rot, in Verdünnung variiert es von orange bis zu orangegelb. Pigmentmischungen ergeben die verschiedensten Farbkombinationen (Barrows et al. (3)).

Barrows et al. (3) ermittelten für die drei oben genannten Pigmente folgende Absorptionsbanden bei der spektrophotometrischen Prüfung von 176 Liquorproben:

Das Oxyhämoglobin zeigt eine Spitze maximaler Absorption bei 415 nm, eine breitere Bande bei 540 nm und eine engere Bande bei 575 nm. Die Kurve fällt dann ab, so daß bei 600 nm eine fast

völlige Transmission besteht.

Das Bilirubin zeigt normalerweise eine maximale Absorption bei 460 nm (bei Proteinerhöhung). Es weist einen steilen Abfall von 430-480 nm im blauen Ende des Spektrums auf 540-580 nm im grünen Anteil des Spektrums auf.

Das Methämoglobin zeigt einen steilen Abfall bei 540 und 575 nm und einen weiteren bei 600 nm, danach kommt ein kleines Plateau, gefolgt von einem weiteren Abfall bei 630 nm. Nach Cabannes (5) weist das Methämoglobin einen schwachen Gipfel bei 623 nm auf.

Bei Pigmentmischungen, die stark durch den Liquor cerebrospinalis verdünnt sind, muß man berücksichtigen, daß scharfe Absorptionsgipfel nur bei Pigmenten vorkommen, die eine sehr enge Absorptionsbande haben. Bei Pigmentmischungen mit niedriger Bilirubinkonzentration erscheint die breite Bilirubinabsorptionsbande als ein Plateau, welches die engen Kurven der zusätzlich vorhandenen Pigmente überlagert.

7.6.

Spektrophotometrische Messungen normaler Liquores cerebrospinalis. Untersuchungen, die Kronholm et al. (22) bei mehr als 1200, retrospektiv als normal bezeichneten, Liquorproben durchgeführt hatten ergaben:

In normalen Liquores überschreitet die Extinktion, gemessen bei 415nm nicht den Wert von 0,023. Ist E 415 niedriger als 0,020 so sei sicher, daß keines der 3 Pigmente Oxyhämoglobin, Methämoglobin oder Bilirubin in nachweisbaren Mengen vorhanden sei. Normaler Liquor cerebrospinalis enthält eine Bilirubinmenge unter 0,01%.

Andererseits bedeutet ein hoher Wert bei E 415 noch lange nicht, daß dieser Wert durch die 3 oben genannten Pigmente verursacht sein muß. Extinktionssteigerungen, die nicht blutungsbedingt sind, kommen bei Patienten mit organischen ZNS-Leiden häufig vor (Kronholm et al. (22)). Norrving (35) ermittelte als obere Normalgrenzen: (50 Patienten mit retrospektiv normalem L.c.) bei 405 nm 0,021 ; bei 415 nm 0,021 ; bei 455 nm 0,016.

7.7.

Zeitlicher Verlauf der Xanthochromie nach einer SAB.

Ganz frische nur wenige Stunden alte Blutungen färben den Liquor noch nicht sichtbar gelb (Heidrich (11)). Es dauert einige Zeit bis die Hämolyse der Erythrozyten sichtbar einsetzt. Mit dem Zerfall der Erythrozyten setzt der Abbau der dabei freiwerdenden Blutfarbstoffe ein und es treten andere Farbtöne auf.

Nach Richardson et al. (44), Schaltenbrand et al. (50) beginnt eine sichtbare Hämolyse der Erythrozyten 12-24 Stunden nach einem Blutungsereignis in den SAR, was durch Mc. Menemey (29) der berichtet, daß dies ein Erfahrungswert der meisten Beobachter zu sein scheint, bestätigt wird.

Viele Autoren weisen darauf hin, daß nach einer SAB innerhalb von 4 Stunden (oder weniger) eine signifikante Xanthochromie in Erscheinung treten kann. Shuttleworth et al. (54) geben an, daß dabei die Pigmentzusammensetzungen im allgemeinen unspezifiziert sind, und somit die Möglichkeit besteht, daß zusätzlich zum Oxyhämoglobin eine Serumbeimengung, erhöhtes CSF-Protein oder eine frühe Umwandlung von Hämoglobin zu Bilirubin eine Verfärbung des Liquor cerebrospinalis bewirkt.

Rupprecht et al. (48) geben an, daß das Hämoglobin erst 5-6 Stunden nach der Erythrochromie aus den geschädigten Randzonen der Erythrozyten austritt und dann einer enzymatischen Abbaureaktion unterliegt.

7.7.1.

Dauer der Xanthochromie nach einer SAB .

Eine Xanthochromie nach einer SAB läßt sich durchschnittlich 2-3 Wochen lang nachweisen (Richardson u. Hyland (44), Schaltenbrand und Wolff (50) Oehmichen (36)).

Es können aber auch erhebliche Schwankungen der Klärungsgeschwindigkeit auftreten. So berichtet Tourtelotte et al. (61) 1964 von 6-30 Tagen, Richardson und Hyland (44) 1941 von 10-39 Tagen.

Nach Tourtelotte et al. (61) wird die Klärungsgeschwindigkeit

verzögert durch:

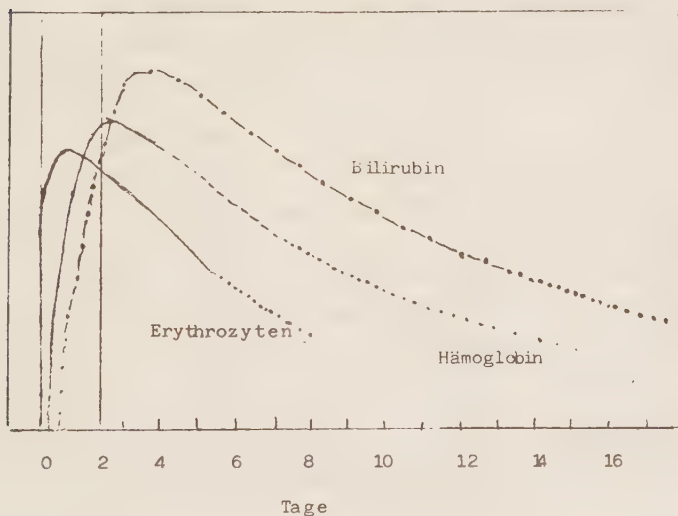
- a.) höheres Lebensalter
- b.) allgemeine Gefäßerkrankungen, Diabetes
- c.) sowie durch erhöhte Leukozytenzahlen im Liquor.

Das Ausmaß einer SAB ist natürlich auch ein wichtiger Faktor. Bei massiven Blutungen vergeht mehr Zeit bis zur Klärung des L.c. Bei geringen SABs wird eine raschere Klärung des Liquors eintreten können, so daß nach einer Woche die Xanthochromie verschwunden sein kann Sayk (49) 1960, Fischer et al. (7) 1958.

Mc. Menemey (29) 1954 nennt noch als weitere Faktoren, welche die Klärungsgeschwindigkeit der Abbauprodukte der Hämolyse im SAR beeinflussen, die Zirkulationsfähigkeit des Liquors, den Verdünnungseffekt der therapeutischen Liquorpunktionen, und die Anwesenheit von Hämatomen, besonders in den Ventrikeln.

Bild 2

Die Pigmentänderungen im L.c. nach einmaliger SAB (8)



Die Erythrozyten erreichen gewöhnlich ein Maximum nach 24 Stunden und verschwinden innerhalb von 7-10 Tagen je nach Ausmaß der Blutung (8).

Hämoglobin befindet sich gewöhnlich innerhalb der ersten 4-10 Stunden nach einer SAB im Überstand.

Bilirubin erscheint gewöhnlich 9-15 Stunden nach einer SAB und ist oft 10 bis 14 Tage oder noch länger im Liquor cerebrospinalis zu finden.

Tabelle 7

Zeitlicher Verlauf der Xanthochromie nach einer SAB.

Autor	Beginn der Xanthochromie	Durschnittliche Dauer der sichtbaren Xanthochromie
Richardson (44)1941	12-24 Std.	14-21 Tage
Schaltenbrand (50)1959	12-24 Std.	14-21 Tage
Oehmichen (36)1976		14-21 Tage
Sayk (49)1960		7 Tage (geringe SAB)
Fischer (7)1958		7 Tage (geringe SAB)
Mc.Menemey (29)1954	12-24 Std.	14-21 Tage
Merritt (37)1937	4 Std. oder weniger	14 Tage und länger
Matthews (28)1955	4 Std. oder weniger	
Fishman (8)1980	2-4 Std.	14 Tage oder länger

8.

Der Abbau des Hämoglobins und seiner Derivate im Liquor cerebrospinalis im Verlauf einer meningealen Blutung.(in vivo).

Cabannes et al.(5) untersuchten 60 Patienten die sie in 3 Gruppen aufteilten:

1. Patienten mit einer meningealen Blutung traumatischen oder vaskulären Ursprungs.
2. Patienten wie unter 1. aber zusätzlich mit einem parenchymatös- cerebralen Schaden.
3. Patienten, bei denen wenige Tage vorher ein neurochirurgischer Eingriff durchgeführt worden war, und bei denen die SAB eine Operationsfolge darstellte.

Der Liquor wurde während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Abständen mittels Lumbalpunktion gewonnen.

Der Hämoglobingehalt wurde vor und nach der Zentrifugation bestimmt. Die Pigmente im Liquor cerebrospinalis mit dem Beckmann Sektrophotometer DK 2A nach dem Zentrifugieren im Überstand ermittelt. Erythrozytenzählungen fanden statt. Der mengenmäßige Anteil wurde in mg/100 für jedes Pigment nach der Methode von Fleming und Woolf (9) gemäß dem Gesetz von Beer errechnet.

Die Untersuchungen von Cabannes et al. (5) führten zu folgenden Ergebnissen:

8.1. Hämoglobingehalt.

Der vor dem Zentrifugieren bestimmte Hämoglobingehalt war bei den einzelnen Proben, je nach Ausmaß der Blutung unterschiedlich (1,0 mg-1,0 gr%) und relativ proportional der im Liquor cerebrospinalis ermittelten Erythrozytenzahl. Das Hämoglobin erreicht ein Maximum 24 Stunden nach einer SAB. Es nimmt anschließend ziemlich schnell wieder ab und verschwindet 10-15 Tage nach der Blutung.

Der nach dem Zentrifugieren im Überstand bestimmte Hämoglobingehalt zeigte, daß nur noch wenig Hämoglobin vorhanden war.Das

Hämoglobin erreichte einen bescheidenen Höhepunkt nach 48 Std. Das würde nach Cabannes et al. (5) bedeuten, daß das im Verlauf der Hämolyse frei werdende Hämoglobin sich sofort in Oxyhämoglobin umwandelt.

8.2. Oxyhämoglobin.

Das orange-rotfarbene Oxyhämoglobin war tatsächlich das erste in der CSF frei erscheinende Pigment, trat wie bei Barrows (3) bereits in der 2. Stunde nach der SAB im Überstand auf, erreichte ein Maximum gegen den 3.-4.Tag, nahm sehr schnell wieder ab und war am 9.-10. Tag nach der SAB verschwunden.

Die Menge des Oxyhämoglobins betrug 0-500 mg % und ist eine direkte Funktion des Ausmaßes der meningealen Blutung.

Nach Fishman (8) erreicht das Oxyhämoglobin innerhalb der ersten 36 Stunden, nach Barrows (3) innerhalb der ersten paar Tage sein Maximum, je nach Ausmaß der Blutung.

Cabannes et al. (5) konnten, ebenso wie Barrows et al. (3) bei punktionsbedingten, artefiziellen Blutbeimengungen zum Liquor cerebrospinalis kein Oxyhämoglobin beobachten und schlossen daraus, daß das Vorhandensein von Oxyhämoglobin eine gute Methode für die DD einer artefiziellen von einer pathologischen Blutung darstelle. Bei der Mengenbestimmung des Oxyhämoglobins könne man erfahren, ob der Patient weiter blute oder nicht. Die anhaltende Blutung zeigt sich durch den Fortbestand einer gewissen Menge Oxyhämoglobins, während die Zahl der Erythrozyten sich relativ verringert haben kann.

8.3. Bilirubin.

Das Bilirubin erschien, ebenfalls wie bei Barrows (3) am 2. oder 3. Tag nach der SAB, hatte sein Maximum zwischen 5. und 7. Tag und verschwand allmählich nach 20-25 Tagen (meist freies, aber manchmal auch glukuronisiertes Bilirubin)

Fishman (8) gibt an, daß das Bilirubin gewöhnlich 9-15 Std. nach einer SAB erscheine und oft 10-14 Tage oder noch länger im L.c. zu finden sei. Barrows et al. (3) berichten über ihre Untersuchungs-

ergebnisse:

Am 3. oder 4. Tag nach der Blutung zeigte ein Plateau in der Oxyhämoglobinkurve bei 460 nm das Auftreten von Bilirubin als zusätzliches Pigment an. Während der nächsten Woche erhöhte sich der Bilirubinanteil in dem Maße wie die Oxyhämoglobinmenge abnahm. Der mengenmäßige Anteil des gebildeten Bilirubins stand im engen Verhältnis zu der Anzahl hämolysierter Erythrozyten und zu der gebildeten Oxyhämoglobinmenge.

In dem Maße wie die Erythrozytenzahl im Liquor cerebrospinalis allmählich abnahm, wurde das Oxyhämoglobin, das zu Beginn der SAB freigesetzt worden war zu Bilirubin abgebaut. In der 2.-3. Woche nahm das Bilirubin allmählich wieder ab, vorausgesetzt daß keine weitere Blutung stattfand.

Es gab nur eine Ausnahme von der Regel, die besagt, daß nach einer SAB in den ersten Stunden das Oxyhämoglobin als einziges Pigment im Liquor cerebrospinalis zu finden ist; nämlich bei einem Patienten dessen Liquorprobe 6 Stunden nach Beginn der Blutung 800.000|3 Erythrozyten im Liquor cerebrospinalis aufwies, waren sowohl Oxyhämoglobin als auch Bilirubin im Liquor cerebrospinalis anwesend.

In diesem Fall wurde die Pigmentation des Liquor cerebrospinalis nicht nur durch das Oxyhämoglobin, sondern auch durch die Einbringung des aus dem Blut stammenden und in meßbarer Menge vorhandenen Serumbilirubins verursacht.

Cabannes et al geben an ,daß, wenn man 2 Pigmentbestimmungen im Abstand von 24 oder 48 Stunden durchführt,es leicht sei,den ungefähren Zeitpunkt,an dem die Blutung in den Liquorraum stattgefunden hat, zu ermitteln, wenn man die normale Entwicklungskurve der jeweiligen Pigmente betrachte. An Hand der Menge des vorhandenen Bilirubins, könne man Hinweise auf den Zeitpunkt des Blutungsbeginns erhalten. Die Bestimmung des Bilirubins erlaube also eine retrospektive Diagnostik einer meningealen Blutung.

Cabannes und Mitarbeiter (5) stellten weiterhin fest, daß das Maximum an neurovegetativen Störungen und Kopfschmerzen zu dem Zeitpunkt aufzutreten scheint, an dem das Bilirubin im Liquor

cerebrospinalis zunimmt.

Die Ernsthaftigkeit der meningealen Symptome, welche mit einer SAB verbunden sind, können grob mit dem Bilirubinspiegel im Liquor korreliert werden, obgleich das Bilirubin selbst keine Irritationen verursacht. (Walton 66).

8.4. Methämoglobin.

Die Resultate von Cabannes et al. (5) zeigten, daß das Methämoglobin nicht regelmäßig in den untersuchten Proben aufzufinden war. Zum Beispiel fanden sie bei 50 auf dieses Pigment hin näher untersuchten Proben in 28 Fällen einen unbedeutenden oder gar keinen Methämoglobinspiegel.

Die Kranken ohne oder mit geringfügigem Methämoglobinspiegel hatten nur eine schwache oder geringfügige Subarachnoidalblutung und wurden ohne weitere Folgen wieder gesund mit Ausnahme von 3 Patienten, von denen 2 an einer Bronchopneumonie und einer an einer cardiorenalen Insuffizienz gestorben waren.

In 22 Fällen war der Methämoglobinspiegel wesentlich erhöht. Von den 22 Fällen starben 14 Patienten auf Grund ihres ersten cerebralen Zustandes, 6 weitere Patienten wurden wieder gesund, aber bekamen hinterher einen schweren cerebralen Anfall. Bei den 2 restlichen Fällen handelte es sich um an Tumoren in der Fossa posterior operierte Kranke.

In allen diesen Fällen erreichte das Methämoglobin sein Maximum etwa am 8. oder 9. Tag.

Cabannes et al. (5) werten das Auftreten von Methämoglobin als Beweis für eine schwere SAB.

Das Methämoglobin ist nach Barrows et al. (3) kein normales Zwischenprodukt, das gewöhnlich beim Abbau von Oxyhämoglobin zu Bilirubin vorkommt.

Das neutrale Band des Methämoglobins wird auch nicht durch die Absorptionsbanden der anderen Pigmente verborgen. Das Methämoglobin tritt nur dann in Erscheinung, wenn sich der Erythrozytenabbau in einem abgekapselten Raum vollzieht, wie es

beim subduralen Hämatom, beim Zystenliquor oder beim intrazerebralen Hämatom der Fall ist.

Barrows et al. (3) glauben, daß es möglich ist, daß durch die Abkapselung eines Blutkoagulums die Wirksamkeit des oxydativ-reduzierten Systems verhindert wird, und als Folge davon, die Umwandlung von reduziertem Hämoglobin zu Bilirubin nicht vollzogen werden kann. Methämoglobin war zum Beispiel das dominierende Pigment bei 8 subduralen Hämatomen (gleichzeitig war auch das Bilirubin bei 6 dieser 8 Proben vorhanden).

Die beiden Autoren halten es für wahrscheinlich, daß sich das Metämoglobin innerhalb weniger Stunden oder Tage bilden kann. Bei ihren experimentellen Studien in vitro wurde ein Pigment gebildet das die charakteristischen Absorptionsbanden des Methämoglobins 30 Stunden nach Inkubation von ungefähr 100.000 Erythrozyten in sterilem Liquor bei 37 Grad aufwies.

Bild 3

Die Entwicklung von Hämoglobin und seiner Derivate im Verlauf einer meningealen Blutung (nach Cabannes (5)).

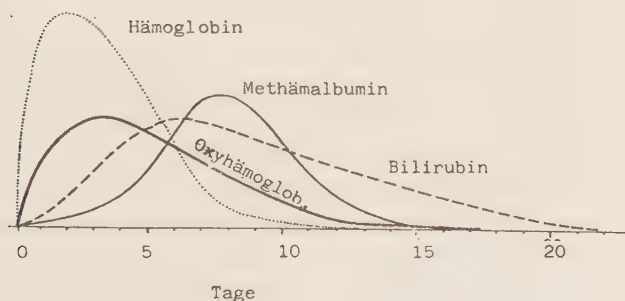


Tabelle 8

Auftreten von Oxyhämoglobin nach einer pathologischen Blutung.

Autor	Frühestes Auftreten	Maximum	Letztes Auftreten
Barrows (3)1955	2 Std.	"in den ersten Tagen "	7.-9. Tag
Cabannes (5)1968	2 Std.	3.-4.Tag	9.-10.Tag
Fishman (8)1980	2 Std.	36 Std	7.-9. Tag
<u>Auftreten von Bilirubin</u>			
Barrows (39)1955	3.o.4.Tag		2.-3.Woche
Cabannes (5)1968	2.o.3.Tag	5.-7.Tag	20.-25.Tag
Fishman (8)1980	9.-15.Std.		10-14 Tage und länger
Walton (66)1956	10 Std.	58 Std.	2-4 Wochen

9. Entwicklung der Hämolyse bei artefiziell blutigem L.c. (in vitro).

Bei einem Patienten mit cortikaler Atrophie wurden von Barrows et al. (3) während einer Pneumencephalographie sieben sterile Liquorpunktionen durchgeführt und jeweils ungefähr 4,5 ml Liquor entnommen. Diesen 7 Liquorproben fügte man jeweils 0,1 ml Blut aus der Armvene des Patienten stammend hinzu. Alle Proben enthielten 87.500 Erythrozyten und wurden bei 37 Grad C. inkubiert. Anschließend fertigten Barrows et al. (3) zu verschiedenen Zeitintervallen Absorptionskurven an. Barrows et al. (3) kamen zu folgenden Ergebnissen:

Bei zuerst untersuchten Liquorproben wurde Oxyhämoglobin entdeckt. Bei den Proben, die zwischen der 6. und 30. Stunde geprüft wurden, fand man Methämoglobin. Das Methämoglobin blieb mindestens 26 Tage lang nachweisbar. Bilirubin trat überhaupt nicht auf.

Barrows et al. (3) folgerten auf Grund ihrer Ergebnisse, daß besondere Bedingungen der Temperatur, der Konzentration, des PH-Wertes und das entsprechende Redox-System als Voraussetzung gegeben sein müssen, damit eine Umwandlung von Hämverbindungen zu Gallepigmenten stattfinden kann. Diese besondere Voraussetzungen sind nach Barrows et al. (3) nur in einer lebenden Zelle zu finden.

Die Umwandlung reduzierten Hämoglobins zu Methämoglobin ist dagegen sowohl in vivo als auch in vitro möglich.

9.1.

Die Auswirkungen von Temperatur und Zeit auf den Verlauf der Hämolyse bei artefiziell blutigem L.c.

Tourtelotte et al. (60) führten 11 sterile Lumbalpunktionen durch und fingen den erythrozytenfreien Liquor cerebrospinalis in Probegläsern auf.

Anschließend verursachten sie, bei allen 11 Liquorproben durch weiteres Vorschieben und wieder Zurückziehen der Punktionsnadel absichtlich eine traumatische Punktion und fingen den auf diese

Weise hämorrhagisch gewordenen Liquor in 2-3 hintereinanderfolgenden Probegläsern auf. Die klaren und hämorrhagischen Liquorproben wurden anschließend bei Raumtemperatur und bei 4 Grad C unterschiedlich lange - von 30 Minuten bis 6 Stunden - inkubiert. Tourtelotte et al. (60) wollten mit ihren Versuchen die Auswirkungen von Temperatur und Zeit auf die Hämolyse der Erythrozyten im Liquor cerebrospinalis beobachten.

Eine Hämolyse im Überstand, bestätigt durch die Anwesenheit des Oxyhämoglobins, entwickelte sich bei nur 4 der 11 hämorrhagischen Liquorproben, nämlich bei jenen, die einen beträchtlichen Blutanteil von 6000 - 123.000 Erythrozyten pro cmm aufwiesen. Es fand nur eine geringfügige Hämolyse von 0,5 - 3% statt. Die Hämolyse nahm, bei den untersuchten Temperaturen auch nicht mit der Zeit zu.

Tourtelotte et al. (60) meinen deshalb, daß sich in der Zeit in der die ersten Proben geprüft werden (gewöhnlich innerhalb von 30 Minuten) eine Hämolyse der instabilen Erythrozyten entwickelt, und daß die Mehrheit der Erythrozyten bei den untersuchten Temperaturen bis zu 6 Stunden ganz stabil im Liquor cerebrospinalis verbleiben. Während der Untersuchung war die geringe Zunahme der optischen Dichte im gemessenen Bereich der beständigste Effekt, ohne daß Hinweise auf irgendwelche Pigmentgipfel vorlagen. Dieser Effekt nahm mit der Zeit zu, und zeigte sich stärker bei den Raumtemperatur - Proben. Das Maximum an Änderung das man beobachten konnte war, daß die optische Dichte den zweifachen Wert der optischen Dichte des nicht hämorrhagischen Liquors erreichte.

Von diesen Studien her kam man zu dem Schluß, daß das Aufbewahren hämorrhagischen Liquors bei Raumtemperaturen bis zu sechs Stunden, bevor zentrifugiert wird, wahrscheinlich zulässig ist (60).

Um jedoch die Hämolyse auf ein Mindestmaß zu reduzieren empfehlen Tourtelotte et al. (60), daß ein genau bestimmter Anteil gemischt blutigen Liquors sofort zentrifugiert wird, der Überstand entfernt und in ein anderes sauberes Gefäß gegeben wird. Beide Proben

sollen dann im Kühlschrank bei 4 Grad C. aufbewahrt werden, bis die Pigmentuntersuchungen beginnen können.

9.1.1.

Simulierte SAB (Tierversuch).

Auch Shuttleworth et al. (54) beschäftigten sich mit dem zeitlichen Verlauf der Hämolyse von Erythrozyten im SAR (Tierversuch). Bei 18 Kaninchen wurden experimentell, durch cisternale Einbringung von autologem Blut SABs erzeugt um nach Eintritt der Hämolyse, deren prozentualen Anteil als eine Funktion der Zeit ermitteln zu können. Die Kaninchen wurden in Intervallen von 1-24 Stunden nach der SAB untersucht.

Die Resultate von Shuttleworth et al. (54) ergaben:

Insgesamt fand nur eine geringfügige Hämolyse von 0,3-7% der Erythrozyten statt. Die Hämolyse entwickelte sich unabhängig von der Zeit, wenigstens bis zu 24 Stunden und unabhängig von der eingebrachten Blutmenge. Dennoch kamen höhere Hämolysegrade häufiger bei längeren Zeitintervallen vor.

Die Ergebnisse von Shuttleworth et al. (54) befinden sich in allgemeiner Übereinstimmung mit denen von Tourtelotte et al. (60) Auch Kronholm et al. (22), die 7 Liquorproben mit artefiziellen Blutbeimengungen (von 1.100-95.000/3 Erythrozyten) untersuchten, stimmten auf Grund ihrer Befunde mit Tourtelotte ebenso wie mit Shuttleworth überein. Matthews et al. (28) untersuchten ebenfalls die Hämolyse der Erythrozyten im SAR (in vitro Verhalten der Erythrozyten im menschlichen L.c.) und registrierten während der ersten 12 Stunden eine allgemeine Abnahme der Erythrozytenanzahl bei einer Inkubationstemperatur von 37,5 Grad C.

Die Untersuchungen von Tourtelotte et al. (60), Shuttleworth et al. (54), Kronholm et al. (22) und Matthews et al. (28) zeigten, daß es zu keiner fortschreitenden Hämolyse im Liquor cerebrospinalis unter den Bedingungen einer simulierten SAB kommt, wenigstens nicht innerhalb eines Zeitraumes, der früher liegt, als das erwartete Auftreten von Bilirubin. Deswegen läßt sich an Hand des Hämolysegrades keine Frühdiagnose einer SAB stellen.

9.2.

Spektrophotometrische Untersuchungen des artefiziell blutigen Liquors.

Barrows et al.(3) analysierten 7 Liquorproben mit punktionsbedingten artefiziellen Blutbeimengungen (keine quantitativen Angaben!). Keine dieser Proben zeigte eine Absorptionskurve im sichtbaren Spektrum. Auch Cabannes et al.(5)1968 konnten nach artefizieller Blutbeimengung zum Liquor cerebrospinalis kein Oxyhämoglobin entdecken.

Die oben genannten Autoren halten deswegen das Oxyhämoglobin im zentrifugierten Überstand für ein diagnostisches Kriterium um artefizielle von pathologischen Blutungen unterscheiden zu können.

9.3.

Oxyhämoglobin|Bilirubin zur DD des blutigen L.c.

Wenn die spektrophotometrisch ermittelten Liquorbefunde auf eine Blutung hinweisen, muß die Möglichkeit einer artefiziellen Blutbeimengung durch eine traumatische Punktion in Betracht gezogen werden.

Innerhalb einer gewissen Zeitspanne wird Blut im Liquor cerebrospinalis abgebaut, gleichgültig wie es hineingelangt ist.

Auch eine artefizielle Blutung wird zur Ursache einer Xanthochromie (11).

Tourtelotte et al. (60) 1958 konnten mit ihren spektrophotometrischen Untersuchungen zeigen, daß sich ziemlich schnell (innerhalb von 30 Minuten) nach einer Blutbeimengung zum Liquor cerebrospinalis eine unbedeutende Hämolyse entwickelt (0,5-3% der Erythrozyten) und es mindestens 6 Stunden lang zu keiner weiteren Hämolyse kommt, wenn die betreffende Liquorprobe bei Raumtemperatur oder bei 4 Grad C. aufbewahrt wird.

Barrows et al. (3) führten Versuche mit blutigen Liquores durch, die sie bei 37 Grad C. inkubierten. Ihre Resultate zeigten, daß es bei 37 Grad C. zu einer progressiven Hämolyse kommt, die innerhalb ein bis zwei Stunden leicht zu entdecken ist. Die Untersuchungsergebnisse von Barrows et al. (3) und Tourtelotte

et al. (60) deuten darauf hin, daß sich nach einer SAB mit der Zeit ebenso eine progressive Hämolyse entwickelt, da sie was die Temperatur betrifft der oben genannten Inkubation der Erythrozyten bei 37 Grad C. ähnelt, aber man kann auch nach einer traumatischen Punktion mit artefizieller Blutung eine Hämolyse mit einem Maximum von 3 % entdecken, vorausgesetzt die Liquorprobe wird, bevor sie gemessen wird, zwischen 4 Grad C und Raumtemperatur für weniger als 6 Stunden aufbewahrt.

Die Demonstration von Oxyhämoglobin genügt folglich nicht eine SAB zu beweisen, denn bei stärkeren artefiziellen Blutbeimengungen (nach Hellström)10.000 Erythrozyten cmm) kommt es ebenso zu einem Auftreten von Oxyhämoglobin im zentrifugierten Überstand.

3 Tage nach einer SAB tritt eine reine Bilirubinkurve auf, die Barrows et al. (3) bei artefiziell bedingten Blutbeimengungen zum Liquor cerebrospinalis in keinem Fall beobachten konnten.

10.

Andere Xanthochromieursachen.

10.1. Xanthochromie bei Ikterus.

Eine Xanthochromie kann auch durch Übertritt von Bilirubin aus dem Serum in den Liquorraum entstehen und so den Liquor verfärben. Dabei ist die Ätiologie des Ikterus nicht ausschlaggebend (Heidrich (11)). Rupprecht und Scherzer (47) geben an, daß bei einem nur kurz anhaltenden ikterischen Zustand der Serumbilirubinspiegel etwa bei 15 mg/100 ml liegen müsse, bis eine bilirubininduzierte xanthochrome Verfärbung des Liquor cerebrospinalis eintreten kann. Allerdings tritt auch dann nicht in jedem Fall eine Gelbfärbung des Liquors auf (Heidrich (11)).

Bei länger bestehendem Ikterus mit Störungen der Permeabilität genügen schon geringere Bilirubinkonzentrationen im Serum, um gelblichen Liquor cerebrospinalis entstehen zu lassen (11).

Heidrich (11) schreibt, daß nach Schaltenbrand und Wolff(50) 1959 auch bei schwersten, ikterischen Zuständen der Bilirubinspiegel

im Liquor kaum die Grenze von 0,5 mg / 100 ml überschreite. Sehr selten könne der Liquor auch schon vor Auftreten des klinisch erkennbaren Ikterus gelblich verfärbt sein. Schmidt (53) gibt an, daß bei vergleichenden Bilirubinbestimmungen im Serum und im Liquor keine lineare Abhängigkeiten gefunden wurden, doch entsprachen bei hepatogenem Ikterus verschiedener Genese höhere Bilirubin-Liquorwerte meist auch höheren Serumwerten.

Barrows und Hunter (3) 1955 untersuchten mit Hilfe der Absorptionsspektrophotometrie die Liquorproben von 12 Patienten mit Ikterus, die schwer leberkrank waren.

Bei 10 Liquorproben gelang es Bilirubin-Absorptionskurven zu demonstrieren (gewählter Wellenlängenbereich zwischen 430 und 460 nm). Drei Liquores dieser Gruppe zeigten eine maximale Absorption bei 460 nm, obwohl das Protein nicht erhöht war. Bei 2 Patienten, bei denen seit zwei Wochen ein Ikterus bestand, betrugen die Serumbilirubinwerte 20,2 mg/100 ml bis 35,4/100ml und die Liquores hatten eine grünlich-gelbliche Verfärbung mit einem Bilirubingehalt von 0,1mg/100ml bis 0,24mg/100ml.

Das Bilirubin war das einzige Pigment im Liquor, das Barrows und Hunter (3) bei den ikterischen Patienten entdecken konnten.

Barrows und Hunter (3) konnten keine direkte Beziehung zwischen dem Liquorbilirubin-Anteil und dem Liquorprotein-Anteil ausmachen. Die beiden Autoren schreiben, daß man auf Grund dieser Tatsache zu dem Schluß kommen kann, daß die Xanthochromie das Ergebnis einer Pigmentdiffusion im Liquor cerebrospinalis ist und kein Transsudat proteingebunden Bilirubins.

Will man unterscheiden, ob die gelbe Farbe des Liquors durch einen Ikterus oder durch eine Blutbeimengung verursacht worden ist, soll man nach Weise (65) 1958 einen solchen Liquor dem Licht aussetzen.

Das aus dem Serum stammende "indirekte" Bilirubin entfärbt sich ein paar Tage später, nicht aber das im Liquor nach einer Blutung entstandene Bilirubin.

10.2.

Berechnung von Bilirubin hämorrhagischen/nicht hämorrhagischen Ursprungs.

Hellström et al. (12) untersuchten mit Hilfe der quantitativen CSF-Spektrophotometrie die Liquorproben von 117 neugeborenen Kindern deren Symptome auf eine intracranielle Blutung, Infektionen, auf cardiorespiratorische Probleme oder eine Hyperbilirubinämie hinwiesen.

Gewöhnlich wurde während der ersten zwei Lebenswochen eine einzige Lumbalpunktion durchgeführt. In einigen Fällen, bei denen eine makroskopisch sichtbare Blutung bestand, wurde der Liquor in einigen aufeinanderfolgenden Proberöhrchen aufgefangen (2-5 Röhrchen).

Kurze Zeit nach der Lumbalpunktion wurden Blutproben genommen, um das Serumbilirubin und die Serum-Proteine zu bewerten. Vielfach wurde auch eine cytologische Untersuchung durchgeführt. Der Zeitverlust, der zwischen Liquorgewinnung und Zentrifugieren entstand, wurde notiert. Der zentrifugierte Liquor wurde mit dem Beckmann Spektrophotometer mit der Methode der direkten Spektrophotometrie geprüft, im Wellenlängenbereich von 650-350 nm.

Schon Stampfel et al. haben 1955 auf eine enge Korrelation zwischen dem Proteingehalt und dem Bilirubinspiegel in der CSF hingewiesen. Kjellin berichtete 1969 (20), daß das Liquorbilirubin fast ausschließlich in einer nicht ultrafiltrierbaren Form, an das Liquoralbumin gebunden ist. Dies wurde von Kjellin 1970, 1971 durch die Untersuchung von einigen hundert Liquorproben (Erwachsenen, Kinder) weiter untermauert. Die Wellenlängen der spektrophotometrischen Gipfel für das Liquorbilirubin hämorrhagischen Ursprungs stimmen nicht mit denen, die man bei Kindern mit Neugeborenen gelbsucht fand, überein.

Die Konzentrationen von Liquor-Bilirubin nicht hämorrhagischen Ursprungs können ungefähr mit einer einfachen Gleichung berechnet werden (Kjellin (20) 1969):

CSF-Proteinkonz.

CSF-Bilirubin-Konz. = Serum-Bilirubin-Konz. X -----

Serum-Proteinkonz.

Die Berechnung würde genauer, wenn der Quotient zwischen den Proteinkonzentrationen in der CSF und den Proteinkonzentrationen im Serum durch den Quotienten zwischen den Albuminkonzentrationen ersetzt würde, da das Liquorbilirubin, wie das Serum-Bilirubin fast exklusiv an Albumin gebunden zu sein scheint (Kjellin 1969 (20). Jedoch schreibt Kjellin, "können die Korrekturen für gewöhnlich vernachlässigt werden."

Den hämorrhagischen Anteil des Liquor-Bilirubins kann man aus der Differenz zwischen der totalen CSF-Bilirubin-Konzentration und dem nicht hämorrhagischen Bilirubinanteil berechnen.

Bei 37 Kindern mit Neugeborenen-Gelbsucht, die in die Patientengruppe der Kinder eingegliedert worden waren, die offensichtlich nicht hirngeschädigt waren, wurde eine gute Übereinstimmung zwischen den berechneten Konzentrationen an CSF-Bilirubin nicht hämorrhagischen Ursprungs und den CSF-Bilirubin-Konzentrationen, die spektrophotometrisch bestimmt worden waren gefunden. Die Abweichungen von den erwarteten Bilirubinwerten betrugen im allgemeinen + 0,022 mg per 100 ml CSF.

Bilirubin hämorrhagischen Ursprungs wurde von Hellström et al. (12) dann als wahrscheinlich angesehen, wenn die spektrophotometrische, aktuell gefundene CSF-Bilirubin-Konzentration den berechneten Wert von CSF-Bilirubin nicht hämorrhagischen Ursprungs um mehr als 30% bei Konzentrationen des Liquorbilirubins über 0,03 mg pro 100 ml CSF auf Levels, die weniger als 0,1 mg pro 100 ml CSF betrugen, überstiegen.

Durch die enge Übereinstimmung von berechneten und spektrophotometrisch demonstrierten CSF-Bilirubin-Spiegeln bei Fällen mit offensichtlich unkomplizierter Neugeborenenengelbsucht sahen Hellström et al (12) die Vertrauenswürdigkeit dieser Gleichung als bewiesen an, um einen nicht hämorrhagischen Anteil an Liquor-Bilirubin berechnen zu können.

Eine pathologische CSF-Bilirubin-Fraktion hämorrhagischen Ursprungs kann man also bei Fällen vermuten, die im Liquor cerebrospinalis eine Gesamtbilirubinkonzentration aufweisen, die den kalkulierten nicht hämorrhagischen Anteil des Liquorbilirubins übersteigt. Auf Grund der gewonnenen Untersuchungsergebnisse beträgt dieser extreme Wert mehr als 0,02-0,04 mg pro 100 ml CSF. Die hämorrhagischen CSF-Bilirubin-Fraktionen, die bei den von Hellström et al. (12) untersuchten Fällen mit klinisch bewiesener oder höchst wahrscheinlicher intracranieller Blutung bestimmt worden waren, hatten viel höhere Spiegel als diese begrenzten Werte.

10.3.

Xanthochromie des L.c. beim spinalen Blocksyndrom.

Bei spinalen raumbeengenden Prozessen, die die Zirkulation im Liquorraum behindern oder unterbinden, findet sich bei der Liquorpunktion meist, wenn auch nicht immer eine Eiweißvermehrung unterhalb der Läsion.

Beim kompletten Stop kann der Liquor xanthochrom sein und gerinnt bei oder nach der Punktion. Die elektrophoretische Differenzierung der Liquorproteine zeigt, daß die Eiweißvermehrung durch Übertritt von Serumproteinen in den Liquorraum zu Stande kommt. Man findet ein Mischpherogramm, ohne die sonst für das Liquoreiweiß charakteristische Vorfraktion, ohne Tau-Fraktion und mit serumähnlicher Zusammensetzung der Globulinfraktionen. Im Sperrliquor werden auch die sonst liquorfremden β -Lipoproteide nachgewiesen. Man nimmt an, daß das Serumeiweiß infolge einer Schrankenstörung der komprimierten Wurzelnerven durch Transsudation in den Liquorraum gelangt (Heidrich (11)).

Barrows und Hunter (3) geben an, daß eine Erhöhung des Proteins im Liquor cerebrospinalis mit zugleich vorhandener Xanthochromie und spontaner Koagulation nach ihren Entdeckern Nonne und Froin als Nonne-Froin-Syndrom benannt wurde.

10.3.1.

Zur DD SAB / spinales Blocksyndrom.

1. Bei einer SAB kann das Gesamteiweiß geringfügig bis stark erhöht sein. Man findet hierzu in der Literatur die verschiedensten Angaben (von 2-40 Kfkaeinheiten).
2. Die Eiweißvermehrung bei einer SAB kommt im wesentlichen durch die Albumine zustande (Heidrich (11)), kann aber auch durch β -Globuline verursacht werden (63).
3. Der Eiweißquotient liegt bei einer einfachen SAB im normalen oder gering erhöhten Bereich (Sayk (49) 1960).
4. Nach 14 Tagen hat sich der Eiweißgehalt bei einer SAB meist wieder normalisiert. Teilweise wurden schon am 3. Tag nach einer SAB wieder normalisierte Eiweißwerte gemessen.
5. Das Gesamteiweiß liegt beim Kompressionssyndrom oft wesentlich höher und steigt vor allem laufend an, was bei einer SAB gerade nicht der Fall ist.
6. Die Eiweißvermehrung beim Kompressionssyndrom kommt hauptsächlich durch die Globuline zu Stande (Heidrich 11). Oberhalb der Blockade liegt das Liquoreiweiß meist im Normalbereich. Unterhalb der Blockade kommt es zu einer erheblichen Eiweißvermehrung.
7. Bei einer Subarachnoidalblutung findet keine Gerinnung des Liquors statt. Beim Kompressionssyndrom, wenn der Eiweißgehalt des Liquors sehr hoch ist, gerinnt der Liquor noch in der Nadel oder im Reagenzglas.

Zu beachten gilt (Heidrich (11)), daß die Xanthochromie beim Kompressionssyndrom durchaus nicht immer vorhanden ist, daß die Globine auch bei SABs erhöht sein können (s.S.56(massive Erhöhung der β -Globuline) eine geringe Pleozytose auch beim Kompressionssyndrom vorkommen kann (Heidrich (11))).

Die Liquorproben von 7 Patienten mit spinalem, subarachnoidalem oder ventrikulärem Block wurden von Barrows (3) spektrophoto-

metrisch untersucht. Barrows und Hunter (3) stellten fest, daß die gelbe Farbe immer mit einem hohen Proteingehalt assoziiert war.

In 3 der 7 Liquorproben war allein das Pigment Bilirubin für die Xanthochromie des Liquor cerebrospinalis verantwortlich mit einer maximalen Absorption bei 460 nm.

In den anderen Liquorproben war eine Pigmentmischung, bestehend aus Bilirubin und einem geringen Anteil Oxyhämoglobin, für die Xanthochromie des Liquors verantwortlich.

10.4. Physiologische Xanthochromie des Liquor cerebrospinalis beim Neugeborenen.

Während der ersten 12 Stunden post partum ist der normale Neugeborenenliquor klar und ungefärbt. Nach 12-24 Stunden beginnt eine leichte Xanthochromie, welche am 2. Tag deutlich wird. Diese Xanthochromie verläuft parallel mit dem physiologischen Ikterus und darf als physiologisches Phänomen betrachtet werden (43).

Der infolge einer physiologischen Leberenzymchwäche bedingte verminderte Bilirubinabbau und die funktionell bedingte Unreife der Bluthirnschranke, als auch der Vehikelfunktion der Serumalbumine lassen diese Xanthochromie entstehen (Heidrich (11), Schmidt (53)).

11.

Liquoreiweiß.

11.1. Die Eiweißverhältnisse bei SABs.

Die Eiweißvermehrung nach einer SAB kommt im wesentlichen durch eine Vermehrung der Albumine zu Stande. Der Eiweißquotient liegt bei einfachen SABs im normalen oder gering erhöhten Bereich. Das Gesamteiweiß kann bei einer SAB recht unterschiedlich sein, die Zahlen, die die verschiedenen Autoren angeben schwanken zwischen 2-40 Kafka-Einheiten. Frisch blutiger Liquor ist eiweißreicher als solcher, der nach einigen Tagen gewonnen wird.

Nach 14 Tagen hat sich der Eiweißgehalt meist wieder normalisiert (11).

Heidrich (11) gibt an, daß in der Regel nach unkomplizierten SABs die Gesamteiweißwerte binnen 8-20 Tagen zur Norm zurückkehrten. Die rasche Entfernung radioaktiv markierten Albumins haben Dupont et al.(ref.nach 11) nach intrazisternaler Injektion beim Hund nachgewiesen. Schon 1-2 Stunden später war das markierte Albumin im Plasma zu finden und hatte nach 16-20 Stunden den Höchstspiegel erreicht (ref. Heidrich (11)).

11.2. Eiweißverhältnisse im blutigen L.c. und ihre Berechnung.

Rupprecht (48) gibt an, daß der Eiweißgehalt des überstehenden Liquorzentrifugats durch die Blutbeimengung verändert wird, so daß es praktisch immer gelingt, den ursprünglichen Eiweißgehalt zu errechnen. Man benötigt dazu nur eine Reduktionstabelle, aus dieser ist dann ersichtlich, daß z.B. das Gesamteiweiß bei einer Blutbeimischung von 100.000/3 Erythrozyten von 1,0 auf 3,0 Teilstriche (nach Kafka) ansteigt, bei 200.000 Erythrozyten beträgt das Eiweiß bereits 5,5 Teilstriche.

So kann man bei Blutbeimengungen durch Erythrozytenzellzählung das in den Liquorraum mit eingetretene Eiweiß bestimmen und von dem tatsächlich vorhandenen Liquoreiweiß abziehen, um den ursprünglichen Eiweißwert im L.c. zu erfahren.

Die Eiweißverhältnisse im L.c. werden erst bei Blutbeimengungen mit mehr als 6000/3 Erythrozyten verändert. Das Verhältnis von Bluteiweiß zu Liquoreiweiß beträgt normalerweise 200:1.

Allgemein wird anerkannt, daß eine Erythrozytenzahl von 1000/3 für 1 mg Protein pro 100 ml steht (Mc. Menemey (29)), Olischer (39)) siehe Tabelle 6

11.3. Gesamteiweiß.

Fishman (8) gibt an, daß die Proteinmittelwerte lumbalen Liquors zwischen 23 und 38 mg/dl betragen.

Im menschlichen L.c. besteht ein Proteinkonzentrationsgradient der, wie Fishman (8) schreibt, am besten durch die relativ erhöhte

Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für Proteine im spinalen SAR erklärt werden kann.

Fast alle Proteine, die sich normalerweise im L.c. befinden, sind von den Serumproteinen abgeleitet, mit Ausnahme der Spurenproteine, von denen man annimmt, daß sie im Gehirn entstehen und mit Ausnahme einiger B-Globuline, die anscheinend im Gehirn modifiziert werden.

11.3.1. Die Liquorelektrophorese

Die charakteristische Liquorproteinkonstellation ist gekennzeichnet durch:

Eine Vorfraktion (V.) und eine Tau-Fraktion, die beide fast die gleiche Größe haben, und von lumbalwärts nach cranialwärts zunehmen.

Die Globuline haben im L.c. eine Dachgiebelform, während im Blutserum die Globuline von alpha 1 bis beta kontinuierlich zunehmen.

Im L.c. sind die alpha-, beta- und tau- Fraktionen mit einem Gipfel bei der beta- Fraktion höher als im Serum, das Liquor gamma- Globulin beträgt nur die Hälfte des Serum gamma-Globulins (Schmidt (56)).

Proteine im Serum

Proteine im L.c.

		Vorfraktion:	5,8%
Albumine:	56,9%	Albumine:	51,5%
Globuline:		Globuline:	
alpha 1	4,6%	alpha 1	6,5%
alpha 2	7,2%	alpha 2	8,5%
beta	11,3%	beta	12,9%
gamma	20,0%	tau	6,5%
		gamma	8,3%

Bei akutem Einbruch von Blut in das Cavum subarachnoidale wird die o.g. charakteristische Liquorproteinkonstellation durch das Serumspektrum überlagert. Man bekommt einen charakteristischen Serumliquor als Ausdruck dieses passiven Geschehens durch akute Aggression (Vahar-Matiar (63)). Vorübergehend kommt es in der ersten Blutungswoche zu einem Anstieg des Gesamteiweißes, das gelegentlich das Zehnfache der Norm und mehr erreichen kann (normalerweise beträgt die Relation Blut/Liquoreiweiß 200:1).

11.4. Massive Erhöhung der β -Globuline zur DD artefizielle/pathologische Blutbeimengung zum L.c.

Schon Sayk (49) 1960 hat bei stärkeren entzündlichen Begleiterscheinungen eine relative β -Globulinzunahme im L.c.registriert. 1973 veröffentlichten Vahar-Mariar et al. (63) eine Studie über die massive Erhöhung von β -Globulinen nach SABs.

Den Untersuchungen lagen 6000 Liquorpräparate und Befunde zu Grunde von denen 140 von spontanen SABs stammten. Die Liquorentnahmen reichten von frischen akuten SABs, die nicht länger als eine Stunde zurücklagen bis zu Liquorentnahmen, die noch Monate nach einer solchen SAB durchgeführt worden waren. Durch Kontrollpunktionen kam es auch zu Verlaufsbeobachtungen.

Die humorale Liquoruntersuchung erfaßte die klassischen Bestimmungen nach Kafka und die elektrophoretische Proteinauftrennung auf Papier.

Einige Stunden nach einer akuten SAB, mit dem Ingangkommen der morphologischen Abwehrreaktion gelangt freies Hämoglobin in den Liquor cerebrospinalis. Bis zum Abbau des Hämoglobins in der zweiten Woche nach dem Blutungsereignis fanden Vahar-Matiar et al.(63) ein sehr charakteristisches Proteinspektrum im L.c. Vahar-Matiar (63) geben an, daß seit Wuhrmann und Wunderly bekannt sei, daß das Hämoglobin im Elektropherogramm mit dem β -Globulin wandere (52). Vahar et al. (63) sahen schon vor der Eiweißanfärbung mit Amido-Schwarz, bei sehr frischen Blutungen die β -Globulinfraktion als eine rötlich-braune Bande im Papier, welche durch den Luftsauerstoff zum bräunlichen Methämoglobin

oxidiert wurde. Nach den ersten Tagen der Blutung erkennt man also, falls die Blutung sistiert, im ungefärbten Papierstreifen eine braune Bande (63). Nach Eiweißanfärbung mit Amido-Schwarz findet man nach Vahar-Matiar et al. (63) eine außerordentlich charakteristische Proteinkonstellation.

Meist ab dem 2. Tag zunehmend bis Ende der ersten Woche entsprechend dem Gehalt des freien Hämoglobins bzw. Methämoglobins im L.c. zeigt sich eine massive β -Globulinerhöhung bis 50 %.

Vahar-Matiar et al. (63) befanden, daß die massive β -Globulinerhöhung von 50 % einwandfrei einen diagnostischen Stellenwert habe, da dieses Liquorproteinspektrum beinahe als ein spezifischer Befund bei spontanen SABs in der zweiten Hälfte der ersten Woche nach einem Blutungsereignis angesehen werden könne.

Erreicht also nach der Anfärbung die β -Globulinfraktion die Albuminhöhe bzw. wird das Verhältnis sich umkehren, wobei die β -Globuline bis zur Hälfte des Gesamteiweißes ausmachen, oder sogar über 50% ansteigen, dann ist nach Vahar-Matiar (63) jene Proteinkonstellation mit einer massiven β -Globulinerhöhung ein echter Stützpfeiler bei der Diagnose einer Subarachnoidalblutung. Im Laufe der zweiten Woche nach dem Blutungsereignis normalisiert sich das Liquorproteinspektrum wieder.

Dieses Liquorproteinspektrum hat nach Vahar-Matiar et al. (63) auch dann einen hohen diagnostischen Wert, falls die Untersuchung durch zu späte Einweisung, erst mehrere Tage nach akutem Eintritt der Blutung erfolgt und der Liquor cerebrospinalis nur bräunlich oder xanthochrom verfärbt ist.

Denn nach der elektrophoretischen Auftrennung findet man im Bereich der β -Globulinbande die gleiche xanthochrome oder bräunliche Verfärbung wie davor der Liquor sie hatte, so daß bereits dieses native Liquorproteinspektrum eindeutig erlaube, diese Xanthochromie des Liquors dem Hämoglobin bzw. Methämoglobin und somit einer pathologischen Blutung zuzuordnen (63).

Nach Anfärbung des Papierstreifens mit Amido-Schwarz hängt bei älteren SABs die Höhe der β -Globulinfraktion von ihrem relativen Anteil an Gesamteiweiß ab. Es kann durchaus noch eine pathologisch

erhöhte β -Globulinfraktion zustande kommen, die die Albuminfraktion überragt, es kann aber trotz einer makroskopisch erkennbaren bräunlichen β -Globulinbande nach Anfärbung zu β -Globulinerhöhungen kommen, die im uncharakteristischen Bereich liegen. Daher sollte man nach Vahar-Matiar (63) im Falle eines Verdachtes auf eine SAB auf den Elektrophoresestreifen vor Anfärbung des Eiweißes nach der bräunlichen β -Globulinbande fahnden.

Cervos-Navarro et al. (6) berichten, daß β -Globulinerhöhungen bis zu 25 % (normal 9,7 - 15,2 %) typisch für atrophische und degenerative Erkrankungen des ZNS sind. β -Globulinerhöhungen von diesem Ausmaß sind aber für die Diagnostik wenig wertvoll, weil sie auch ohne einen Krankheitswert zu besitzen, zu Stande kommen können.

11.5. Kolloidreaktionen zur DD blutiger Liquor (Normomastix).

Eine Verdünnungsreihe der Liquorprobe wird hergestellt, der dann eine zweite kolloidale Lösung zugesetzt wird. Bei krankhaft verändertem L.c. (Vorhandensein bestimmter Eiweißkörper, bes. Globulin) tritt eine Flockung der kolloidal verteilten Teilchen auf.

Bis zu 20.000 Erythrozyten sind bei der Normomastixkurve keine Veränderungen wahrnehmbar. Erst bei stärkerer Blutbeimengung kommt es zu beträchtlichen Abweichungen. Je mehr Erythrozyten sich im Liquor cerebrospinalis befinden, desto größer wird die Ausflockung in der Normomastix-Kurve. Bei 50.000 Erythrozyten tritt eine deutliche Linkszacke an typischer Stelle auf.

Poeck (41) 1978 gibt in seinem Neurologiebuch an, daß Kolloidreaktionen zwar noch verwendet werden, aber wegen ihrer großen Unsicherheitsfaktoren, nur eine orientierende Bedeutung besitzen, vergleichbar mit der BSG.

12.

Gerinnung.

12.1. Die Blutgerinnung zur Differentialdiagnose artefizielle/
pathologische Blutung in den SAR.

Nach Mc. Menemey (29) ist die Anwesenheit eines Gerinnsels in einem oder beiden Gläsern ein hervorragender Beweis einer akzidentellen Blutung, aber Gerinnsel kommen nur dann zustande, wenn die Erythrozytenkonzentration 200.000/3 Erythrozyten überschreitet. Mc. Menemey (29) schreibt, daß es ganz selten zur Gerinnung bei echten SABs kommt, es sei denn die Blutung ist extrem stark, was selten vorkommt und dann meist tödlich verläuft.

12.2. Fibrinolytische Aktivität in Normalliquores.

Die von Raue 1925, Halse 1949, Stamm 1962 und Hemmer 1967 beschriebenen Hinweise, daß Hämatome in Liquorabflußwegen überwiegend flüssig bleiben, gaben den Ausschlag für die nicht differenzierte Auslegung, daß der Liquor – gleich ob er sich unter physiologischen oder pathologischen Verhältnissen bildet oder ein Blut-Liquorgemisch ist – eine globale fibrinolytische Aktivität besitzt. Nach geltender Auffassung ist diese spontane Fibrinolyse-Aktivität immer an eine, in ihrer Wirkung die Inhibitorkapazität überspielende, freie Plasminkonzentration gebunden. Entweder eine freie Plasminphase, oder die für die enzymatische Plasmin-Bildungs-Reaktion notwendigen zwei Proteinverbindungen, das inaktive Proenzym Plasminogen und der freie Plasminogen-Aktivator müssen vorhanden sein, um experimentell den Nachweis einer fibrinolytisch aktiven Liquorflüssigkeit erbringen zu können.

Nur der selektiv geführte Nachweis für die sich wechselseitig beeinflussenden Einzelfaktoren (Plasmin, Plasminogen, Plasminogen-Aktivator, Inhibitor-Proteine der Fibrinolyse und Fibrinogen) dienen der Abklärung der fibrinolytischen Aktivität in Normalliquores. (13)

12.2.1. Plasminogenaktivator.

Okada et al. 1966, Porter et al. 1969 und andere Autoren registrierten bei retrospektiv als normal bezeichneten Liquores von Patienten mit intracraniellen Erkrankungen einen Plasminogen-Aktivator, der mit einer Plasma-Euglobulinfraktion oder durch Streptokinase aktivierbar war.

Auch Takashima et al. (59) 1969 wie auch Mihara (32) fanden eine registrierbare Plasminogen-Aktivator-Konzentration aber keine Plasminaktivität (Astrup'sche biochemische Methode).

Mihara et al. (32) 1969 untersuchten auch die fibrinolytische Aktivität an Versuchstieren, deren Ausgangswerte keine Plasmin-Aktivitäten aufwiesen, bis nicht experimentell intracerebrale Hämatoome erzeugt wurden.

Hindersin und Heidrich 1977 (13) führten in vitro Versuche durch, um experimentell abzuklären, ob bei intakter Blut-Hirn-Schranken-Funktion die für den enzymatischen Ablauf der Fibrinolyse notwendigen Proteine im Liquor vorhanden sind.

12.2.2. Fibrinogenbestimmung.

Hindersin und Heidrich (13) 1977 unterzogen 100, retrospektiv als normal beurteilte Liquores einer Fibrinogenbestimmung mit Hilfe der Elektroimmunodiffusions - Methode nach Laurell (24). Die Fibrinogen bzw. FSP-Erfassungsgrenze dieser Methode liegt bei 5 µg/ml Liquor.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (De Zauche, Bromestram, Bauer, Schmidt, Geigy-Tabellen) konnten Hindersin und Heidrich (13) kein Fibrinogen nachweisen. Die beiden Autoren bemerkten aber, daß auch im Liquor eigentlich eine Fibrinogenkonzentration faßbar sein müßte, denn eine absolute Permeabilitätsbarriere für großmolekulare Proteine, wie es das Fibrinogen darstellt, existiere nach der Diffusions- und Porentheorie an biologischen Membranen nicht (13). Die eingeschränkte Durchlässigkeit (restricted diffusion) der BHS für das großmolekulare Fibrinogenmolekül, mit seiner ungünstigen sterischen Anordnung erkläre, daß die vorhandene Liquor-Fibrinogen-Konzentration im Verhältnis zum Plasma-Fibrino-

genwert sehr gering sei. Nach dieser Gesetzmäßigkeit würde sich zwischen Plasma und Liquor ein bestimmter Konzentrationsgradient einstellen, so daß auch im Liquor eine Fibrinogen-Konzentration vorhanden sein müßte.

Hindersin und Heidrich (13) berichten weiter, ihre Ergebnisse zeigten, daß Fibrinogen-Konzentrationen über 5µg/ml Liquor, die als untere Grenze ohne Aufkonzentrierung mit der Elektroimmundiffusion erfaßt werden, nicht mehr auf einer "restricted diffusion" durch die BHS beruhen, sondern mit einer Schrankenfunktionsstörung einhergehen müssen.

Nach Hindersin et al. (13) ist es Schliep (51) 1974 inzwischen gelungen Fibrinogen im Liquor cerebrospinalis zu bestimmen, allerdings ohne Fibrinogenkonzentrationsangaben zu machen.

12.2.3. Plasminbestimmung.

Zum experimentellen Nachweis einer freien fibrinolytischen Aktivität im Liquor benutzten Hindersin und Heidrich (13) die Hitze - Fibrinagarplatten - Methode nach Lassen (23) in einer Modifikation nach Blombäck.

Bei 100 - retrospectiv als normal beurteilten - Liquores fanden sich nach 24 Stunden Inkubation bei 37 Grad C. keine transparenten Fibrinolysehöfe. Hindersin und Heidrich (13) schlossen daraus, daß damit jeder Hinweis auf eine initiale Plasminphase fehle. Gleiche Resultate erbrachten ihre thrombelastographischen Versuche, bei denen ebenfalls keine freie fibrinolytische Aktivität nachzuweisen war (13). Zusätzlich führten Hindersin und Heidrich (13) indirekte Plasmin-Aktivitätsbestimmungen durch, wobei sie versuchten die bei dem plasminbedingten Eigen- oder Fremdsubstratabbau freiwerdenden - schon bei einer geringen plasminbedingten Proteolyse immunologisch nachweisbaren - Fibrin spaltprodukte (FSP) mit Hilfe der Elektroimmundiffusion - Technik nach Laurell (24) zu registrieren.

Auch diese Versuche ergaben keine nachweisbare Plasminaktivität. Hindersin und Heidrich (13) meinten, daß wegen der minimalen Konzentration des Plasmins (MM 75.400), unter physiologischen

Verhältnissen , im Blut sich die Frage der Plasmin — Diffusion durch die intakte BHS erübrige.

12.2.4. Plasminogenbestimmung.

Auch bei dem in seiner Molmasse von 81.000 ungefähr gleich großen Plasminogen-Molekül gelang es Hindersin und Heidrich (13) nicht, trotz einer Plasminogenkonzentration von mehr als 200 mg pro Liter Plasma mit der von ihnen durchgeführten Elektroimmunodiffusionsanalyse nach Laurell (24) im Liquor Plasminogen mit Anti-plasminogenserum als Präzipitations - "peaks" zu registrieren. Hindersin und Heidrich (13) werteten den bei physiologischen Verhältnissen großen Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Liquor als Beweis für eine intakte Blut-Hirn -Schrankenfunktion. Sie vermuteten, daß auch bei physiologischen Liquor - Verhältnissen auf Grund der "restricted diffusion" wahrscheinlich Spuren von Plasminogen vorhanden sein müßten, die nur nicht mit der Elektroimmunodiffusions-Analyse nach Laurell (24) erfaßt werden könnten, nach Proteinaufkonzentrierung aber bestimmbar sein dürften.

12.2.5. Plasminogenaktivatorbestimmung.

Der freie, nicht zellgebundene Plasminogen-Aktivator (MM 60.000) der die proteolytische Umsetzung von Plasminogen zu Plasmin induziert, ist nach Hindersin und Heidrich (13) die sich wiederum auf Moltke (34) Astrup (2) und andere Autoren beziehen, in hoher Konzentration in den Endothelschichten der Pia mater, Arachnoidea und Plexus chorioideus zu finden.

Hindersin et al. (13) schreiben, daß transsudative und diffusible Vorgänge auch bei intakter BHS zwischen Liquor und intrathekalem Raum mit seinen ausgedehnten Grenzflächen nicht auszuschließen seien.

Deshalb ist eine Plasminogen-Aktivator-Konzentration als einziger Fibrinolysefaktor im Normalliquor immer vorhanden (Tovi (62, Takashima (59), Porter (42))).

Hindersin und Heidrich (13) 1977 faßten ihre Untersuchungen dahingehend zusammen, daß unter physiologischen Verhältnissen im Liquor cerebrospinalis :

- A. eine Fibrinogen-Konzentration von weit unter 5 µg/ml vorhanden ist;
- B. eine Plasmin-Aktivität ist nicht nachweisbar;
- C. Plasminogen-Konzentrationen sind nicht nachweisbar;
- D. eine Plasminogen-Aktivator-Konzentration als einziger Fibrinolysefaktor ist nachweisbar.

Der nachgewiesene Plasminogenaktivator ist keine Voraussetzung für ein komplettes fibrinolytisches System. Nach Hindersin et al. (13) schafft erst eine Blut-Hirnschrankenstörung die Möglichkeit eines Plasminogen- und Fibrinogenübertrittes und damit die Komplettierung des fibrinolytischen Systems, die in einer fibrinolytisch aktiven Liquorflüssigkeit ihren Ausdruck findet.

12.3. In-vitro Versuche zur fibrinolytischen Aktivität in entzündlich veränderten und blutigen Liquores.

Hindersin et al. (15) 1977 führten in vitro Versuche mit pathologisch und artefiziell blutigen Liquores (Erythrozytenzahl von mehr als 50.000/µl) und mit Liquores von Patienten bei denen akute oder chronisch entzündliche Syndrome des ZNS diagnostiziert worden waren durch, um mit ihrer Arbeit eine Aussage über die sich durch liquorfremde Proteine häufig ergebende spontane fibrinolytische Aktivität bei entzündlich veränderten und blutigen Liquores machen zu können.

Selektiv wurden immunologisch Plasminogen- und Fibrinogenbestimmungen durchgeführt, sowie über die Fibrinspaltprodukt (FSP)-Konzentration indirekt eine Plasminaktivität registriert. Zusätzlich wurde die Plasminaktivität mit der Hitze-Fibrinagarplatten-Methode bestimmt.

Hindersin et al. (15) kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu

folgenden Ergebnissen:

Die in vitro vorhandene freie fibrinolytische Aktivität essentiell blutiger, aber auch selten entzündlich veränderter Liquores resultiert entweder aus einer Blutbeimengung oder einer selektiv erhöhten Permeation der BHS gegenüber den plasmatischen Plasminogen-Aktivatoren und dem Plasminogen des Fibrinolysesystems.

Bei essentiell blutigen Liquores ist die freie fibrinolytische Aktivität eine typische Folgereaktion des sich komplettierenden Fibrinolysesystems, nicht mehr allein durch erhöhte Proteindiffusion an den geschädigten Grenzflächen zu interpretieren, sondern überwiegend durch den direkten Bluteintritt in den Liquorraum bei intracraniellen Blutungen.

12.4. Zur Pathogenese der Fibrinolysesteigerung.

12.4.1. Plasminogen-Aktivator.

Hindersin und Heidrich (15) geben an, daß neben den schon vorhandenen liquoreigenen Plasminogen-Aktivatoren und der durch pathologisch transsudative Prozesse erhöhten Konzentrationen an Plasminogen-Aktivatoren die Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten während ihrer Zytolyse ebenfalls Plasminogen-Aktivatoren liefern.

12.4.2. Plasminogen und Fibrinogen.

Hindersin und Heidrich (15) schreiben, daß der im Liquor bestehende cranio-caudale Gradient der Proteinkonzentration unter physiologischen Bedingungen existiere und unabhängig von einer registrierbaren Plasminogen-Konzentration sei. Erst unter pathologischen Bedingungen führt eine Steigerung der Austauschvorgänge in den meningealen Grenzflächen mit einer Schädigung der Schrankenfunktion zur Diffusion meßbarer Plasminogenkonzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit.

Plasminogen und Fibrinogen gelangen durch das eintretende Blut in die SAR-Räume einschließlich des Plasminogen- und Fibrinogen-Anteils, der durch die nachfolgend geschädigte BHS auf transsudativem Weg eindringt. Außerdem kommt noch der zusätzlich freier-

dende granulozytäre und endotheleigene Plasminogengehalt hinzu (15).

Hindersin et al. (15) geben an, daß ihre Ergebnisse zeigten, daß das aus der intravasalen und interstitiellen Flüssigkeit mit eingetretene Fibrinogen auf Grund der gerinnungsaktiven Liquorproteine über Fibrinmonomere intermediär zu Fibrin polymerisiert und dann häufig einer proteolytischen Abbaureaktion unterliegt.

Als Endprodukte der Zeitreaktion sind Überwiegend die "late products" FSP-D und FSP-E immunologisch nachweisbar, das Fibrinogen als Substrat der enzymatischen Reaktion jedoch nur in Abhängigkeit von der Reaktionsgeschwindigkeit.

Die intermediär vorhandenen polymeren Fibrin- "insolubile" Moleküle entziehen sich dagegen durch Plasmaunlöslichkeit, Sedimentation und geringe Mobilität im elektrischen Feld einer elektroimmunophoretischen Bestimmung.

Trotz der gemeinsamen Erfassung der antigenetisch gleich determinierten Fibrinogen- und FSP-Moleküle ergab der von Hindersin et al. (15) immunologisch geführte Nachweis bei nur wenigen Liquores mit pathologischen Proteinwerten eine über 5 µg/ml liegende Fibrinogen/FSP-Gesamtkonzentration.

Die Differenzmethode zur Unterscheidung von Fibrinogen und FSP wies auch nach der Thrombinfällung und anschließender Elektroimmunodiffusionsanalyse überwiegend noch meßbare Präzipitations-"peaks" auf, die nur für die thrombinunfällbaren FSP repräsentativ sein konnten. Die Resultate zeigten, daß das Relativverhältnis fast ausschließlich zugunsten der FSP verschoben war. Hindersin et al. (15) konnten bei den 25 essentiell blutigen Liquores in keinem Fall eine Fibrinogen-Konzentration bestimmen, sondern ausschließlich FSP.

Die FSP sind Ausdruck und Meßgröße der Plasminaktivität in der Zerebrospinalflüssigkeit, denn wenn der FSP-Nachweis im Serum negativ ausfällt, bestätigen die intermediär vorhandenen HMWS (high-molekular-weight-substances) und "late products" FSP-D und

FSP-E nicht nur vorhanden gewesen Fibrinogen, sondern auch den proteolytischen Abbau von Fibrinogensubstrat im Liquor cerebrospinalis.

Man muß daran denken, daß eine aus der FSP-Konzentration abgeleitete Fibrinolyseaussage rückwirkend nur begrenzt möglich ist, weil ein erheblicher turn-over (Umsatz, Abbaurate) der CSF zu berücksichtigen ist, da angenommen wird, daß die Permeabilitätsbarriere bei gestörter BHS-Funktion für die kleinemolekularen FSP nicht mehr besteht (15).

Die Plasminogen-Konzentrationen blutiger Liquores erreichen im Mittel ungefähr 15 µg/ml, während wie schon oben erwähnt ein Fibrinogennachweis nicht möglich war. Die pathologischen FSP-Konzentrationen (>10 µg/ml) sind nach Hindersin et al. (15) als Ausdruck einer freien in vivo Plasmin-Aktivität zu werten.

12.5. Fibrinolyse-Inhibitoren im Liquor cerebrospinalis.

Schließlich treten noch gleichzeitig die Fibrinolyse-Inhibitoren des Plasma/Blutes in den SAR ein.

Hindersin und Heidrich (14) 1980 bestimmten die Plasmin-Inhibitoren und Antithrombin III des fibrinolytischen Systems immunochemisch quantitativ im Liquor cerebrospinalis. Eine niedrige Gesamt-Inhibitor-Konzentration im Liquor ist zurückzuführen auf die durch die Blut-Hirn-Schrankenfunktion hervorgerufene "restricted diffusion" und die fehlende Synthese im ZNS.

Die im Vergleich zum Plasma durch den Verdünnungseffekt des Liquors und selbst bei direktem Bluteintritt immer noch niedrigen Inhibitor-Konzentrationen bewirken eine Dissoziation der sonst im Plasma unter hohen Inhibitor-Konzentrationen stabilen, biologisch inaktiven alpha-2-Makroglobulin-Plasmin und alpha-1-Antitrypsin-Plasmin-Komplexe. Die Inhibitor-Schutzfunktion gegenüber dem fibrinolytischen System im Plasma, zu über 95 % repräsentiert durch die Proteine alpha-1-Antitrypsin, alpha-2-Makroglobulin, Antithrombin III, alpha-2-AP ist so ausgelegt, daß fibrinolytische Reaktionen auf jeweils einer bestimmten Stufe voll kompensiert werden können und so die Gerinnungs- und Fibrinolysever-

hältnisse im Gleichgewicht gehalten werden.

Die fehlende Interaktion zwischen aktivem Enzym und Inhibitor ermöglicht das Auftreten einer freien fibrinolytischen Aktivität im Liquor cerebrospinalis.

Früher dachte man fälschlicherweise, daß das mit dem Blut in den Liquorraum eintretende Fibrinogen nicht gerinnen könne.

Bei pathologisch blutigen Liquores ist die freie fibrinolytische Aktivität also durch das, sich komplettierende Fibrinolysesystem durch den direkten Bluteintritt in den Liquorraum gegeben, ebenso wie durch die gleichzeitig mit eintretenden Fibrinolyse-Inhibitoren des Plasma/Blutes die ihre maskierende Plasminwirkung durch den Verdünnungseffekt des Liquors verlieren, da der sonst proteolytisch inaktive Inhibitor-Plasmin-Komplex jetzt dissoziiert vorliegt (Hindersin und Heidrich (14)).

Hindersin und Heidrich (14) halten in Übereinstimmung mit Tovi (62) eine antifibrinolytische Therapie zur Verhütung rezidivierender Blutungen von intracraniellen Aneurysmen auf Grund der experimentell belegbaren fibrinolytischen Aktivität blutiger Liquores für gerechtfertigt.

12.6. Die Fibrin(ogen)-Spaltprodukt - (FSP)-Konzentration als diagnostischer Parameter zur Unterscheidung zwischen artefiziell und pathologische blutigen Liquores.

Ein weiterer diagnostischer Parameter resultiert aus der Tatsache daß bei einem sanguinolenten Liquor durch einen FSP-Nachweis eine SAB von einer artefiziellen Blutbeimengung im Liquor unterschieden werden kann. Wird unter 4 Stunden nach Eintritt einer intracraniellen Blutung Liquor entnommen, so ist in vivo auf Grund der kurzen Zeitspanne noch keine enzymatische Hämoglobin-Abbaureaktion abgelaufen. In diesem Fall schließt ein negativer FSP-Nachweis eine essentielle Blutung nicht aus. Erst nach 5-6 Stunden tritt das Hämoglobin nach der Erythrochromie aus den geschädigten Randzonen der Erythrozyten aus und unterliegt einer enzymatischen Abbau-Reaktion zu Bilirubin (Hindersin und Heidrich

(16) 1978).

Die Grundlage für die diagnostische Unterscheidungsmöglichkeit artefizielle/autochthone Blutung liegt nach erfolgter Komplettierung des fibrinolytischen Systems durch den Blutanteil in der nach artefizieller Blutbeimengung zum Liquor cerebrospinalis noch nicht abgelaufenen proteolytischen Fibrin(ogen)-Abbaureaktion zu den FSP (16).

Hindersin und Heidrich (16) untersuchten 30 überwiegend als SAB diagnostizierte blutige Liquores auf Fibrin(ogen)-Spaltprodukte hin. 28 Liquorproben, die frühestens 5 Stunden nach dem Blutungsereignis abgenommen worden waren, zeigten FSP-Konzentrationen von 5-30 µg/ml.

Hindersin et al. (16) schreiben, daß ihre Ergebnisse zeigen, daß sechs Stunden nach einem Bluteintritt ins cavum subarachnoidale stets ein FSP-Nachweis im blutigen Liquor gelingt. Bei zwei sanguinolenten Liquores verlief der FSP-Nachweis negativ, und entsprach somit dem physiologischen Wert, was zusätzlich durch negative Benzidinproben bestätigt wurde, so daß in beiden Fällen nur eine artefiziell Blutung vorliegen konnte.

Hindersin und Heidrich (16) schreiben, daß der plasminbedingte proteolytische Fibrin(ogen)-Abbau bereits 5 Stunden nach Beginn der 37 Grad C. in vitro Versuche beginnt und nach etwa 7 Stunden immunologisch gut nachweisbare FSP-Konzentrationen erreicht, deren FSP-Menge überwiegend in Relation zur Blutbeimengung steht. In vivo schreiben Hindersin und Heidrich (16) weiter, ist zeitlich gesehen, als weiterer die Konzentration beeinflussender Parameter der turn over der Zerebrospinalflüssigkeit zu berücksichtigen. In Abhängigkeit von der Enzymaktivierung, der Substratkonzentration, der Kinetik und Reaktionsdauer bleibt nach eingetretener Blutung die daraus resultierende FSP-Konzentration im Liquor in vivo mindestens 3 Tage oberhalb der 5 µg immunologischen Nachweisgrenze.

Die nach 5-10 Tagen durchgeführten Liquorkontrollen ergaben immer noch pathologische FSP-Konzentrationen von 10 µg/ml, wobei eventuell bestehende geringe Sicker- und Kapillarblutungen nicht

auszuschließen waren. Auf diese Weise ist es Hundersin und Heidrich (16) gelungen über den FSP-Nachweis eine weitere Abgrenzungsmöglichkeit einer artefiziellen Blutung von einer autochthonen Blutung in den Liquorraum aufzuzeigen.

12.6.1. Differenzmethode zur Unterscheidung von Fibrinogen und FSP.

Die Liquorproben wurden zentrifugiert, ein Teil des Überstandes mit 0,10ml Thrombinlösung versetzt und 30 Minuten bei 37 Grad C. inkubiert, anschließend bei 2000 g zentrifugiert. Der auf diese Weise behandelte Liquor ist zur Bestimmung der FSP bei 4 Grad C. mindestens 2 Tage haltbar. 10 µl fibrin(ogen)freien Liquors wurden als Prüfmaterial in die Reservoirs der mit Anti-Human-Fibrinogen-Serum beschichteten Objektträger eingebracht und der Elektroimmunodiffusion unterzogen (FSP sind thrombinunfällbar). Reaktionsablauf zur zeitlichen Ermittlung des proteolytischen Fibrin(ogen)-Abbaus:

Dem Reaktionsansatz, der aus frisch abgenommenem Liquor (0,5 ml) bestand, wurden bei 37 Grad 0,025 ml Kapillarblut hinzugefügt. Danach sind aus der Suspension (Erythrozytenkonzentration > 50.000 cmm) nach 0,4,6,8,10,14 und 18 Stunden Inkubationszeit bei 37 Grad C die noch nicht hämolysierten Formbestandteile abgetrennt worden. Der Überstand wurde wie oben beschrieben weiterverarbeitet und der Elektroimmunodiffusion unterzogen.

13.

Zur Dreigläserprobe.

Eine weitere Möglichkeit zur Unterscheidung eines artefiziell von einem pathologisch blutigen Liquor bei gleichbleibender Lage der Kanüle besteht darin, daß man den Liquor in getrennten Portionen (sog. Dreiglasprobe) auffängt. Bei der pathologischen Blutung haben alle Proben den gleichen Farbton, während bei der künstlichen Blutbeimengung Farbunterschiede zu sehen sind und das Punktat ungleichmäßig bluthaltig ist, weil sich der Liquor während der Punktion nicht so rasch mit dem einfließenden Blut

vermischen kann. Die letzte Portion ist klarer als die erste, seltener ändert sich die Farbe in umgekehrter Richtung (12)

Tourtelotte et al. (60) 1958 führten Untersuchungen durch, um den Wert der Dreigläserprobe zu bestätigen. Sie führten Standardlumbalpunktionen durch, um im ersten Glas klaren Liquor für die Routinediagnostik zur Verfügung zu haben. Anschließend machten sie die Lumbalpunktion durch weiteres Vorschieben der Nadel, bis sie an die vordere Wand des Spinalkanals stieß, absichtlich traumatisch. Beim Zurückziehen der Nadel zum Zentrum des Kanals erhielten Tourtelotte et al. (60) blutigen Liquor, den sie dann in einem zweiten Reagenzglas auffingen. Ein bis zwei ml später füllten sie ein drittes gelgentlich ein viertes Reagenzglas.

Die Ergebnisse von Tourtelotte et al. (60) zeigten, daß bei artefiziell verursachten Blutungen, die ausgezählten Erythrozyten ebenso wie die Oxyhämoglobinkonzentration der Erythrozyten in den aufeinanderfolgenden Reagenzgläsern abnahmen.

Tourtelotte et al. (60) befanden auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse, daß die Dreigläserprobe eine zuverlässige Methode sei, um eine artefiziell verursachte Blutung von einer pathologischen Blutung unterscheiden zu können.

Viele Autoren weisen auf den Wert der fraktionierten Liquorentnahme hin, die schnell und einfach durchzuführen sei, falls die erste Liquorportion auf eine artefizielle Blutbeimengung hin verdächtig erscheint. (29,17,35)

Tabelle 9 siehe nächste Seite :

Erythrozytenzellzählung ,Oxyhämoglobinkonzentration der Erythrozyten und Oxyhämoglobinkonzentration im Überstand des L.c. nach einer beabsichtigten traumatischen Liquorpunktion.

nach Tourtelotte et al. (60)

TABELLE 9

Beobachtetes Oxy-
Hb. mg / 100 ml

Patienten- anzahl	Proben- anzahl	Aussehen des L.C.	Erys/cmm	Erys	Überstand
1	1	klar	0	0	0
	2	rosa	1500	4,9	0
	3	klar	90	0,3	0
	4	klar	10	0,3	0
2	1	klar	0	0	0
	2	rosa	3360	9,2	0
	3	klar	360	3,6	0
3	1	klar	0	0	0
	2	rosa	3950	8,4	0
	3	rosa	2150	5,6	0
4	1	klar	--	0	0
	2	rosa	--	24,2	0
	3	klar	--	0	0
5	1	klar	0	0	0
	2	rosa	12100	38,8	0,3
	3	rosa	1810	7,0	0
	4	klar	250	0,5	0
6	1	klar	0	0	0
	2	rosa	121000	289	1,4
	3	rosa	25300	75,4	0,7
7	1	klar	0	0	0
	2	rosa	123000	308	1,5
	3	rosa	86900	232	2

Die Angaben der Tabelle 9 zeigen, daß das Oxyhämoglobin auch vorkommen kann, wenn die Lumbalpunktion sehr traumatisch ist.

Auch Veuger et al. (64) beschäftigten sich mit dem Aussagewert der Dreigläserprobe.

Veuger et al. (64) wählten einige Liquorproben mit artefiziellen, ebenso wie mit nicht artefiziellen Blutbeimengungen oder Liquorproben, die Mischblut enthielten zur Untersuchung aus. Die Liquorproben wurden in aufeinanderfolgenden Reagenzgläsern aufgefangen. Veuger et al. (64) kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu keinen eindeutigen Resultaten:

- A. Manchmal waren die Konzentrationen in den fortlaufenden Liquorproben ziemlich gleich.
- B. Manchmal kam es zu einer Zunahme der Bestandteile in den fortlaufenden Proberöhrchen, zum sogenannten "washing in".
- C. Manchmal kam es zu einer Abnahme der Bestandteile in den fortlaufenden Proberöhrchen, zum sogenannten "washing out".
- D. Manchmal beobachteten Veuger et al. (64) sogar eine Kombination von "washing in" und "washing out" während ein und derselben fraktionierten Liquorentnahme.

Bei B, C, und D, erlaubten weder die klinischen Daten, noch also der Liquorbefund die sichere Beurteilung, ob die Blutbeimengung zum L.c. artefiziell oder pathologisch war.

Veuger et al. (64) geben an, daß vorgeschlagen worden ist, den artefiziellen Charakter des Blutes durch einen deutlich wahrnehmbaren Unterschied zwischen den fortlaufenden Liquorportionen zu kennzeichnen.

Einmal bei D. (s.o.) gab es einen deutlichen Unterschied, aber bei diesem Fall stand mit Sicherheit fest, wie Veuger et al. (64) angeben, daß auch nicht artefizielles Blut dabei war.

Veuger et al. (64) kommen auf Grund ihrer eigenen Studien zu dem Schluß, daß die 3-Gläserprobe durch Vergleich der Bestandteile der aufeinanderfolgenden Liquorportionen miteinander keine vertrauenswürdige Methode darstelle, um blutigen Liquor differenzieren zu können.

14.

Die Zunahme der Laktatkonzentration als eine Funktion der Zeit zur Differentialdiagnose artefizielle/essentielle Blutbeimengung zum Liquor cerebrospinalis. (Tierversuch)

Inkubierte Erythrozyten produzieren mangels einer aeroben Glykolyse Laktat(4). Daraus folgt, daß nach einer SAB die Laktatkonzentration als eine Funktion der Zeit im blutigen Liquor cerebrospinalis eigentlich zunehmen müßte, wohingegen die Laktatkonzentration eines artefiziell blutigen Liquors mit der Laktatkonzentration einer erythrozytenfreien Liquorprobe identisch sein sollte, vorausgesetzt die Untersuchung findet allerschnellstens statt und andere Laktatquellen sind vorher ausgeschlossen worden.

Um dem Problem einer frühen Differenzierung artefizielle/essentielle Blutbeimengung zum Liquor cerebrospinalis näherzukommen, untersuchten Shuttleworth et al. (54) Kaninchen, bei denen sie, nach einer, von ihnen mit autologem Blut induzierten SAB - in verschiedenen Zeitabständen - innerhalb der ersten 24 Stunden die prozentualen Veränderungen der Laktatkonzentration im Liquor cerebrospinalis ermittelten.

Gleichzeitig nahm man den Kaninchen für Gasanalysen, Laktat- und Pyruvat-spiegel arterielles Blut ab.

Zur Bestimmung wurde die Laktat-Dehydrogenase verwendet und ein Glycin-Hydrazin-Puffer; die Extinktion bei 340 nm abgelesen.

Bei der Pyruvat-Bestimmung ein Trizma-Puffer verwendet und die Extinktionen ebenfalls bei 340 nm abgelesen.

Kontrolldaten bekamen Shuttleworth et al. (54) von 11 Kaninchen, die genau so wie die Kaninchen mit der künstlich induzierten SAB, erst anästhesiert worden waren, anschließend aufwachten und ebenfalls nach 4 Stunden für eine cisternale Liquorentnahme eine Narkose bekommen hatten. Shuttleworth et al (54) wollten damit die Frage nach einer eventuellen Restwirkung der Erstanästhesie beantworten.

Die durchschnittliche Laktatkonzentration der Kontrollgruppe betrug 1.99 m Eq/L +/- 0.12 S.E.M.

Das Laktat/Pyruvatverhältnis wurde ebenfalls berechnet, da es eine Möglichkeit bietet eine signifikante, übermäßige Laktatproduktion als Ergebnis einer Hypokapnie, oder anderer Faktoren, die auf eine cerebrale Ischämie, Hypoxie oder einer Verminderung des Phosphatpotentials hinweisen, zu bestimmen.

Das durchschnittliche Laktat/Pyruvatverhältnis der oben genannten Kontrollgruppe betrug 11.

Sieben Kaninchen wurden 4 Stunden nach der künstlich induzierten SAB untersucht. Der durchschnittliche Liquor-Laktat-Wert dieser Gruppe betrug 3,16 m Eq/L $\pm$ 0,24 S.E.M.; das Laktat/Pyruvatverhältnis war nur geringfügig erhöht.

Sieben Kaninchen wurden 24 Stunden nach der künstlich induzierten SAB untersucht. Der durchschnittliche Liquor-Laktatwert dieser Gruppe war wieder auf 2,46 m Eq/L $\pm$ 0,13 S.E.M. gefallen mit einem Laktat-Pyruvatverhältnis von 11.0.

Shuttleworth et al. (54) konnten mit ihren Versuchsergebnissen zeigen, daß es 4 Stunden nach einer SAB zu einem signifikanten Anstieg der Liquor-Laktat-Konzentration kommt. Nach 24 Stunden hat diese hohe Liquor-Laktat-Konzentration wieder um ungefähr die Hälfte abgenommen.

15.

Die Benzidinprobe zur differentialdiagnostischen Abgrenzung des blutigen L.c.

Die Peroxydaseproben, zu denen auch die Benzidinprobe zählt beruhen auf der Fähigkeit des roten Blutfarbstoffes peroxydisch gebundenen Sauerstoff (z.B. aus Wasserstoffsuperoxyd oder Bariumsuperoxyd) auf die Leukoform von Farbstoffen, welche somit in die Oxyform (echter Farbstoff) übergeführt werden, zu übertragen. Bei der Benzidinprobe wird das farblose Benzidin zum intensiven Benzidinblau oxydiert.

Die Benzidinprobe wird zum Nachweis des roten Blutfarbstoffes im Liquor nach Zentrifugieren der entnommenen Liquormenge verwendet, wobei die Probe im überstehenden Zentrifugat angesetzt wird. Mit der Benzidinprobe lassen sich Spuren von Hämoglobin nachweisen.

Sie zeichnet sich durch besondere Feinfühligkeit aus und läßt einen Nachweis bis zu einer Verdünnung von 1:250.000 zu.

Durch den möglichst bald nach der Punktion durchzuführenden Benzidintest wird bei positivem Ausfall der Beweis erbracht, daß vor mindestens 6 Stunden eine Blutung in den Liquorraum stattgefunden hat. Zur Durchführung der Benzidinprobe muß ein Zeitintervall von 5 - 6 Stunden nach vermutetem Eintritt einer intracraniellen Blutung eingehalten werden, denn erst nach etwa 6 Stunden tritt Hämoglobin durch die hochgradig geschädigte Randzone des Erythrozyten und wird in der CSF gelöst. Findet die Liquorpunktion vorher statt, so ist in vivo auf Grund der kurzen Zeitspanne eine enzymatische Hämoglobin-Abbau-Reaktion noch nicht abgelaufen. In diesem Fall schließt eine negative Benzidinreaktion eine essentielle Blutung nicht aus (Rupprecht et al. (47)).

Innerhalb eines von Rupprecht et al. (47) referierten Krankengutes fiel die Benzidinprobe für 34 autopsisch verifizierte cerebrale Hämorrhagien positiv aus, selbst in jenen Fällen, wo es sich um abgekapselte, im Marklager gelegene Blutungen gehandelt hatte, bei denen man also annehmen muß, daß eine Diffusion des gelösten roten Blutfarbstoffes in die Liquorräume eingetreten ist. Rupprecht et al. (47) schreiben, daß neben dem klinischen Bild der positive Ausfall der Peroxydaseprobe im überstehenden Liquorzentrifugat ein wesentliches Merkmal einer nicht ganz frischen Hirnblutung (älter als 6 Stunden) ist.

Aber auch bei artefiziellen Blutungen können nach 15-30 Minuten einige Erythrozyten zu Grunde gehen und somit freier Blutfarbstoff im überstehenden Liquor vorhanden sein, so daß die Benzidinprobe positiv ausfällt (ref. Heidrich (11)).

16.

Zur Wiederholung der Punktion in einem höheren Zwischenwirbelsraum.

Veuger et al (64) die sich mit Wiederholungspunktionen beschäftigten befanden, daß diese keine befriedigenden Resultate liefern. Die Nachpunktion könne zwar einen makroskopisch klaren und farb-

losen Liquor cerebrospinalis enthalten, aber im Labor stelle sich nichts desto trotz heraus, daß die Probe Blut enthalte, wenn vielleicht auch mit einem beträchtlich geringerem Blutanteil als nach der 1. Punktion. Der Mengenunterschied helfe jedoch nicht das Problem der DD des blutigen Liquors zu lösen.

17.

Diskussion.

Die zur Zeit gebräuchlichen Unterscheidungsmethoden um artefizielle von pathologischen Blutbeimengungen zum Liquor cerebrospinalis abgrenzen zu können wurden beschrieben.

Wenn ein bluthaltiger Liquor gewonnen wird, muß die Frage geklärt werden, ob ein primär pathologisch blutiger Liquor cerebrospinalis vorliegt, oder die Blutbeimengung erst sekundär iatrogen von der Liquorabnahme herrührt. Eine mikroskopische Beimengung artefiziellen Blutes scheint bei den meisten Liquorentnahmen stattzufinden. Deshalb ist es sinnvoll die ersten Tropfen des Liquors aus der Punktionsnadel zu verwerfen, um keine falsch positiven Resultate zu erhalten.

Schwierig wird es, wenn bei der Punktion größere Mengen Blut in den Liquor cerebrospinalis gelangen. Um diese artefiziell blutigen Liquores von echt pathologisch blutigen Liquores differenzieren zu können, sind heutzutage mehrere Untersuchungsmethoden gebräuchlich.

Die Beurteilung des Klinikers, ob eine traumatische Punktion stattgefunden hat oder nicht. Eine Methode die, wie Veuger et al. (64) herausfanden als wenig verläßlich erscheint. Von 205 als atraumatische Punktion eingestuften Liquorproben enthielten 117 unvermuteterweise Erythrozyten.

Die Dreigläserprobe, bei der die Intensität der Blutung in mehreren Röhrchen unterschiedlich ist, während bei echten SABS sämtliche Liquorportionen einen gleichmäßig homogenen Blutanteil im Liquor cerebrospinalis aufweisen. Die Abnahme der Erythrozytenanzahl oder der Abfall von Oxyhämoglobin bei der

fraktionierten Liquorentnahme in den fortlaufenden Gläsern zeigt ebenfalls eine artefizielle Blutung auf (Tourtelotte et al. (60) und bestätigt die 3-Glasprobe, welche von vielen Autoren als eine gute Methode angesehen wird, um blutigen L.c. differenzieren zu können. (Shuttleworth (54), Tourtelotte (60), Kjellin (17) Norrving (35), Veuger et al. (64), die sich ebenfalls mit der Drei-Gläserprobe beschäftigten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Nach ihren Untersuchungen kam es manchmal zu einer Zunahme, einem "washing in", einmal zu einer Abnahme, einem "washing out", manchmal sogar zu einer Kombination von Zunahme und Abnahme, während ein und derselben fraktionierten Liquorentnahme. Norrving (35) 1979 gibt zu bedenken, daß auf Grund der unterschiedlichen Stabilität der Erythrozyten während des Zentrifugierens, und der Abhängigkeit vom jeweiligen Oxyhämoglobingehalt der Erythrozyten es zu "falschen" Zu- oder Abnahmen in den fortlaufenden Liquorproben kommen kann. Es ist der Vorschlag gemacht worden, eine artefizielle Blutbeimengung durch einen deutlich wahrnehmbaren Unterschied in den aufeinanderfolgenden Proberöhrchen zu kennzeichnen. Mit dieser Methode wird aber nichts darüber ausgesagt, ob nicht zusätzlich zur artefiziellen Blutbeimengung noch eine pathologisch bedingte Blutbeimengung in der Liquorprobe vorhanden ist (Veuger (64)).

Mit der Benzidinprobe als weiterer Methode um artefizielle Blutungen von autochthonen Blutungen unterscheiden zu können, kann man auch nur spurenhaf vorhandenes Hämoglobin nachweisen. Ein Zeitintervall von 5 - 6 Stunden muß eingehalten werden, da vorher noch keine enzymatische Abbaureaktion stattgefunden hat und es so zu falsch negativen Ergebnissen kommen kann. Das vorher farblose Benzidin wird bei positivem Ausfall tiefblau, bei negativem Ausfall kommt es zu keiner Farbänderung (Rupprecht et al. (48)). Aber auch bei artefiziellen Blutbeimengungen besteht die Möglichkeit, daß innerhalb von 15-30 Minuten Erythrozyten zu Grunde gehen und auf diese Weise freier Farbstoff im Überstand vorhanden ist, wobei es dann zu einer positiven Benzidinprobe kommt (Heidrich (11)).

Weitere Unterscheidungsmethoden für die Differentialdiagnose blutiger Liquor stellen die massive Erhöhung der β -Globuline, die Kolloidreaktionen (Normomastix) und auch in gewissem Sinne die Beurteilung des Gesamtproteins dar.

Mit der Pandy-Reaktion oder mit der Kafka-Methode und Reduktionstabellen, läßt sich bei Blutbeimengungen zum L.c. durch Erythrozytenzellzählung das zugehörige Serumeiweiß ermitteln, welches dann von dem tatsächlich vorhandenen Liquoreiweiß abgezogen wird, um den ursprünglichen Eiweißwert im Liquor cerebrospinalis zu erfahren (Rupprecht et al. (48)). Die Normomastix-Reaktion ist für die Differentialdiagnose blutiger Liquor bedeutungslos, da sie erst bei höheren Serumbeimengungen reagiert (Poeck (41), Schmidt (53)).

Das Gesamteiweiß bei SABs schwankt zwischen 2-40 Kafkaeinheiten (Kafkaeinheiten sind willkürlich festgesetzte Einheiten) und kommt im wesentlichen durch eine Erhöhung der Albumine zu Stande (Heidrich (11)). Im Elektropherogramm führt der blutige Liquor zu einem Mischbild, das durch die Vermischung von Liquoreiweiß mit Blutplasma zustandekommt. Dieses Mischbild ist charakterisiert durch eine fehlende, oder eine niedrige Vorfraktion, eine schlecht zu trennende Tau-Fraktion und ein deutliches Hervortreten der alpha 1 und alpha 2- Fraktionen.

Die massive β -Globulinerhöhung (50% und mehr).

Das Hämoglobin wandert im Elektropherogramm mit dem β -Globulin. Meist ab dem 2. Tag zunehmend bis Ende der 1. Woche steigt die β -Globulin-Fraktion an, bis sie die Hälfte des Gesamteiweißes oder sogar noch mehr ausmacht. Wenn diese Proteinkonstellation gegeben ist, liegt damit ein wichtiger Hinweis auf eine SAB vor (Vahar-Matiar (63)). Die massive β -Globulinerhöhung kommt vor allem bei stärkeren entzündlichen Begleiterscheinungen vor (Sayk (49)).

Nach 14 Tagen hat sich das Gesamteiweiß meist wieder normalisiert (Vahar-Matiar (63), Heidrich (11), Schmidt (53)).

Das makroskopische Aussehen des Liquor cerebrospinalis und seine Beziehung zur Erythrozytenzahl wurde getestet. Patten (40), Lee

(25). Der Durchschnittsgrenzwert für Trübheit oder Anormalität lag bei ungefähr 500 bzw. 760 Erythrozyten pro cmm. Alle Untersucher waren sich sicher, daß Proberöhrchen mit 6000 und mehr Erythrozyten pro cmm bluthaltig waren. Die Wahrnehmungsschwelle für Blut lag im Schnitt bei 3000 Erythrozyten cmm.

Die Xanthochromie des Liquor cerebrospinalis zur Differentialdiagnose blutiger Liquor wurde beschrieben. Es ist auch heute noch üblich alle Verfärbungen, die ein Liquor cerebrospinalis annehmen kann, als xanthochrom zu bezeichnen. Etwa 4-6 Stunden nach einer erfolgten SAB kommt es zu einer Hämolyse der Erythrozyten. Das Hämoglobin tritt nach der Erythrochromie aus den geschädigten Randzonen der Erythrozyten aus, und unterliegt einer enzymatischen Abbaureaktion zu Choleglobin, Biliverdin, Bilirubin und Urobilin (48). Eine Xanthochromie ist meist innerhalb von 12-24 Stunden sichtbar (44,50), viele Autoren geben einen früheren Zeitpunkt, nämlich 4-6 Stunden an, wobei die Pigmentzusammensetzungen meist unspezifiziert sind, und es auch durch andere Pigmente, z.B. gelbliche Eigenfarbe des Serums zur Xanthochromie zu diesem Zeitpunkt kommen kann. Die Xanthochromie ist meist nach 2-3 Wochen wieder verschwunden. Eine Xanthochromie kann aber auch erst später auftreten z. B. beim intracerebralen Hämatom, oder nicht zu sehen sein, wie z. B. das menschliche Auge offenbar eher unsensibel auf Methäm-Verbindungen reagiert.

Barrows et al. (3) gibt an, daß die sichtbare Xanthochromie hauptsächlich das Ergebnis von Oxyhämoglobin und/ oder Bilirubin ist. So fanden Kjellin et al. (18) bei der Untersuchung von 20 Patienten mit subduralem Hämatom eine definitiv sichtbare Xanthochromie bei nur 28 % der Fälle, während sie spektrophotometrisch bei allen Patienten nachzuweisen war.

Ist nach einer SAB der Überstand wasserklar, erfolgte die Blutung maximal 5-6 Stunden vorher und es hat somit noch keine enzymatische Hämoglobinabbaureaktion stattgefunden, oder es sind bereits schon 2 Wochen nach dem Ereignis vergangen und die normale Wasserklarheit ist schon wieder erreicht. In seltenen Fäl-

len kann der Liquor auch klar bleiben, z.B. wenn der Bluterguss zirkumskript bleibt und abgekapselt werden kann(11).

Eine Xanthochromie des Liquor cerebrospinalis kann man nicht nur nach SABs, sondern auch bei stärkeren artefiziellen Blutbeimengungen entdecken, ebenso wie es bei Verwendung hämolytischer Detergentien zu einer Xanthochromie kommen kann. Bei stark erhöhtem Proteingehalt (>150 mg%), im Rahmen eines spinalen Blocksyndroms, bei schwerem oder auch chronischem Ikterus, physiologisch kurze Zeit beim Neugeborenen, beim Übertritt von Karotinoiden, Flavinen, Urochromen, Lipoiden, Melaninen, Bakterienstoffwechselprodukten und noch nicht identifizierten Farbstoffen kann ebenfalls eine Xanthochromie entstehen. Der Überstand ist bei artefiziellen Blutbeimengungen klar, bei pathologisch bedingten Blutbeimengungen xanthochrom.

Aus dem oben Beschriebenen geht hervor, daß es von der makroskopisch sichtbaren oder unsichtbaren Xanthochromie her viele Möglichkeiten gibt zu verfälschenden Resultaten zu gelangen. Eine definitiv sichtbare Xanthochromie weist jedoch grob orientierend auf ein pathologisches Geschehen hin. Ist eine Xanthochromie des L.c. vorhanden und das Gesamtprotein kaum erhöht, so deutet dies in Richtung einer SAB.

Mit der Spektrophotometrie gelang es die Pigmente, die nach einer SAB im SAR auftreten, zu identifizieren: das rote Oxyhämoglobin (verdünnt orange bis orangegelb), das braune Methämoglobin und das gelbe Bilirubin.

Oxyhämoglobin erscheint als 1. Pigment nach 2 Stunden, hat in den ersten Tagen sein Maximum, nimmt innerhalb von 7-9 Tagen wieder ab.

Bilirubin erscheint am 3. oder 4. Tag, hat sein Maximum zwischen dem 5. und 7. Tag (3,5), erhöht sich in dem Maße wie der Oxyhämoglobinanteil abnimmt, im engen Verhältnis zur Anzahl hämolysierter Erys, und zur gebildeten Oxyhämoglobinmenge, verschwindet in der 2.-3. Woche allmählich wieder.

Methämoglobin, das wahrscheinlich (3) nach wenigen Std. entsteht, in vitro nach 30 Stunden(3), ist hauptsächlich bei abgekapselten

Prozessen wie Zystenliquor, intracerebralem Hämatom, subduralem Hämatom zu finden, und ist nach Barrows (3) kein normalerweise vorkommendes Zwischenprodukt der Hämolyse.

Die Absorptionswerte von Oxyhämoglobin, Bilirubin und Protein stellen den xanthochromen Index als Maß für die gesamte Xanthochromie dar. Zieht man von diesem Wert denjenigen für das Eiweiß ab, so erhält man die korrekten Zahlen für Oxyhämoglobin und Bilirubin.

Das Liquorbilirubin ist fast ausschließlich an Albumin, das Oxyhämoglobin an β 1-Globuline im Liquor cerebrospinalis gebunden. Methäm-Verbindungen sind in der Albuminfraktion, aber auch in der β -Globulinfraktion zu finden.

Cabannes et al. (5) stellten fest, daß ein Maximum an neurovegetativen Störungen und Kopfschmerzen dann auftritt, wenn das Bilirubin im Liquor cerebrospinalis zunimmt. Cabannes et al. (5) beobachteten weiterhin, daß ein erhöhter Methämoglobin-Spiegel immer für eine schwere SAB und einen damit verbundenen schweren neuronalen Prozeß spricht. Patienten mit nur geringfügigem oder gar keinem Methämoglobinspiegel, die Cabannes et al. untersuchten (5) wurden ohne weitere Folgen wieder gesund. Das Auftreten von Oxyhämoglobin im Liquor cerebrospinalis ist kein ausschließlicher Beweis einer SAB, wie Cabannes (5) oder Barrows (3) annahmen, sondern es wird ebenso bei stärkeren artefiziellen Blutbeimengungen gefunden.

Kommt es durch eine Punktionsverletzung zu sehr starken artefiziellen Blutbeimengungen (< 10.000 Erythrozyten (12,17)) entwickelt sich ebenfalls eine Hämolyse und es kommt zum Auftreten von Oxyhämoglobin im zentrifugierten Überstand. In vitro Versuche über die Auswirkung von Zeit und Temperatur auf die Hämolyse ergaben:

Innerhalb kürzester Zeit (30 Min.) findet eine geringfügige Hämolyse von 0,5 - 3% der Erythrozyten statt, die sich dann unabhängig von der Zeit - jedenfalls bis 24 Stunden - und unabhängig von dem eingebrachten Blutvolumen ganz allmählich entwickelt. Es scheint, daß es zu keiner fortschreitenden Hämolyse

lyse im L.c. unter den Bedingungen einer simulierten SAB kommt, wenigstens nicht innerhalb eines Zeitraumes, der früher liegt, als das erwartete Auftreten von Bilirubin (Shuttleworth (54)). Will man eine artefizielle Blutbeimengung bei einer spektrophotometrischen Untersuchung ausschließen, so empfehlen Norrving (35), Kjellin et al. (18), die fraktionierte Liquorentnahme. Bei nur geringfügigen zur Verfügung stehenden Liquormengen gibt es folgende Korrekturmöglichkeiten:

$$\begin{array}{rcl}
 & \text{HB} & \text{HB} \\
 & \text{A1} & - \text{A2} \\
 \text{V1,2} = \text{R 1,2} \times & \text{-----} & \\
 & \text{R1} & - \text{R 2}
 \end{array}$$

HB

wobei A 1,2 die Absorptionen von Oxyhämoglobin und R 1,2 die Erythrozytenkonzentrationen in zwei CSF-Proben mit verschiedenem Erythrozytengehalt darstellen.

Stimmen berechneter Wert und die spektrophotometrisch gefundene Absorption des Oxyhämoglobins überein, weist das auf eine artefizielle Blutbeimengung zum Liquor cerebrospinalis hin, während ein offensichtliches Mißverhältnis zwischen den Werten auf das Vorhandensein, sowohl einer artefiziellen als auch einer pathologischen Blutung hinweist.

Norrving et al. (35) weisen darauf hin, daß die Korrektur der Erythrozytenzahl nur als eine semiquantitative Methode angesehen werden darf, weil die Zeit der vollständigen Hämolyse bei verschiedenen Patienten verschieden lange dauert, und auch vom Oxyhämoglobingehalt der einzelnen Erythrozyten abhängt. Die besten spektrophotometrischen Ergebnisse werden bei den Absorptionskurven erhalten, die klar erhöhte Absorptionswerte zeigen (35).

Das Erscheinen von Bilirubin am 3. oder 4. Tag nach einer SAB, halten manche Autoren (3,5) für einen Beweis einer pathologischen Blutung. Eine Xanthochromie kann aber auch durch den Übertritt von Bilirubin aus dem Serum in den Liquorraum entstehen.

Die Konzentration nicht hämorrhagisch bedingten Liquorbilirubins kann man nach Kjellin et al. (17) wie folgt berechnen:

$$\text{CSF-Bilirubinkonz.} = \frac{\text{Serum-Bilirubin-Konz.} \times \text{CSF-Protein-Konz.}}{\text{Serum-Protein-Konz.}}$$

Konz. = Konzentration

Normaler Liquor cerebrospinalis enthält eine Bilirubinmenge unter 0,01%.

Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit für die Differentialdiagnose blutiger Liquor liegt nach erfolgter Komplettierung des fibrinolytischen Systems durch den Blutanteil in der nach artefizieller Blutbeimengung zum Liquor noch nicht abgelaufenen proteolytischen Fibrin(ogen)-Abbaureaktion zu den Fibrin(ogen)spaltprodukten (FSP.). Voraussetzung ist, daß nach Beginn der Symptome ein Zeitintervall von mehr als 5 Stunden eingehalten wird. Nach den Untersuchungen von Hindersin et al. (16) ist nach 6 Stunden immer ein FSP-Nachweis zu führen. Der plasminbedingte proteolytische Abbau beginnt nach Hindersin et al (16) bereits 5 Stunden nach Beginn der 37 Grad C in-vitro Versuche und erreicht nach 7 Stunden immunologisch gut nachweisbare FSP-Konzentrationen, deren FSP-Menge überwiegend in Relation zur Blutbeimengung steht. In vivo ist dabei noch die Umsatzrate der CSF zu berücksichtigen, die Enzymaktivierung, die Substratkonzentration, die Kinetik und die Reaktionsdauer. In Abhängigkeit dieser Parameter bleibt die FSP-Konzentration im Liquor cerebrospinalis mindestens 3 Tage oberhalb von 5 µg der immunologischen Nachweisgrenze. Die nach 5-10 Tagen durchgeführten Liquorkontrollen ergaben immer noch pathologische FSP-Konzentrationen um 10 µg/ml, wobei eventuell bestehende geringe Sicker- und Kapillarblutungen nicht auszuschließen waren.

Von Wiederholungspunktionen oder Punktionen, an den darauffolgenden Tagen halten Veuger et al. (64) nicht viel, da, die bei der

Wiederholungspunktion gewonnene Liquorprobe zwar makroskopisch klar aussehen kann, im Labor aber oft trotzdem Erythrozyten enthält, wenn auch meist weniger als bei der Originalpunktion, und das für die Differentialdiagnose blutiger Liquor auch nicht weiterhelfen würde.

Die Zunahme der Laktatkonzentration als eine Funktion der Zeit ist eine zusätzliche Unterscheidungsmethode um essentiell blutigen Liquor cerebrospinalis von artefiziell blutigem Liquor cerebrospinalis abgrenzen zu können. (Tierversuch) Shuttleworth (54) untersuchte Kaninchen mit induzierten SABs und konnte mit seinen Ergebnissen zeigen, daß es 4 Stunden nach einer SAB zu einem signifikanten Anstieg der Liquor-Laktat-Konzentration kommt. 24 Stunden später hat diese hohe Liquor-Laktat-Konzentration wiederum ungefähr die Hälfte ihres maximalen Wertes abgenommen. Das Prinzip der Zunahme der Laktatkonzentration bei SABs beruht darauf, daß inkubierte Erythrozyten mangels einer aeroben Glykolyse Laktat produzieren.

Die Demonstration von Stechäpfeln (ausgelaugte Erythrozyten) oder von Zellschatten wird ebenfalls von den meisten Autoren abgelehnt, da diese oftmals nicht von Artefakten zu unterscheiden seien, und man annimmt, daß sie bei artefiziellen Blutungen ebenso in Erscheinung treten können. Eine normale Liquorzellzahl bedeutet noch nicht, daß der Liquor cerebrospinalis o.B. ist. Erst das qualitative Liquorzellbild liefert nähere Informationen. Es ist natürlich wichtig zu wissen, ob eine Liquorprobe außer der artefiziellen Blutbeimengung noch zusätzlich pathologisches Blut enthält.

Jede vertrauenswürdige Methode, um artefiziell blutigen Liquor cerebrospinalis von autochthon blutigem Liquor cerebrospinalis unterscheiden zu können, hat den Nachteil, daß ein ausreichendes Zeitintervall zwischen dem Beginn der klinischen Symptome und der Liquorpunktion eingehalten werden muß. Das Prinzip, um blutigen Liquor cerebrospinalis differenzieren zu können, beruht auf der Erforschung von Veränderungen und Abbaureaktionen der, in den SAR gelangten humoralen und korpuskulären Blutanteile, und auf der

Ermittlung der für die jeweiligen Reaktionsabläufe benötigten Zeiträume (Lyse, Phagozytose, enzymatische Veränderungen). Bei der Bewertung der verschiedenen Differenzierungsmethoden spielt der Zeitfaktor eine wichtige Rolle, denn die klinische Situation erfordert zumeist eine möglichst rasche therapeutische Intervention.

So hat die Demonstration mehrerer Siderophagen im Liquorzellbild den Nachteil, daß ein genügendes Zeitintervall (3 Tage) zwischen Beginn der klinischen Symptome und der Punktion notwendig ist, was die klinische Situation nicht immer erlaubt. Erythrophagen treten frühestens vereinzelt nach 4 Stunden auf, gelten aber zu dem Zeitpunkt noch nicht als Nachweis einer SAB, sondern erst Stunden später, wenn viele Erythrophagen im Liquorzellbild zu beobachten sind. Die massive Erhöhung der β -Globuline (50%) beginnt am 2. Tag nach dem Ereignis und nimmt bis zur 2. Hälfte der 1. Woche zu. Mit der Spektrophotometrie können die Häm-Abbauprodukte als erhöhte Absorptionswerte demonstriert werden, auch wenn der Liquor makroskopisch klar aussieht.

Haem-Verbindungen - gewöhnlich Oxyhämoglobin sind normalerweise nicht das Ergebnis einer traumatischen Punktion (es sei denn die artefizielle Blutbeimengung ist sehr stark) und/oder Bilirubinspiegel, die die berechneten CSF-Konzentrationen von Bilirubin nicht hämorrhagischen Ursprungs übersteigen.

Die Liquorzytologie gilt als Methode der Wahl bei leichteren vorausgegangenen SABs, aber auch bei der Fragestellung einer eventuellen SAB.(36).

Die Spektrophotometrie, besonders bei eindeutig erhöhten Absorptionskurven ist ebenfalls eine gute Methode um vorausgegangene SABs zu diagnostizieren.

Norrving et al.(35) empfiehlt beide Methoden miteinander kombiniert zu verwenden, um eventuelle artefizielle Blutbeimengungen auszuschließen (35).

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die zur Zeit gebräuchlichen physikalisch-chemischen Unterscheidungsmethoden, um artefizielle von nicht artefizieller Blutbeimengung zum L.c. abgrenzen zu können, besprochen.

Es werden die heute gültigen Methoden im Einzelnen dargestellt und ihre Bedeutung für die DD des blutigen Liquors aufgezeigt. Die zum Teil widersprüchlichen Aussagen verschiedener Autoren werden zusammengefaßt und diskutiert. Es wird auf die bei einer Blutung in den SAR ablaufenden biochemischen Veränderungen sowohl der Blutbestandteile, als auch der Liquorzusammensetzung eingegangen, und die sich daraus ergebenden DD Erwägungen werden diskutiert.

Ebenso wurde versucht, die bei der Punktion auftretenden Probleme zu erörtern und deren Einfluß auf die DD aufzuzeigen. Im Besonderen wird die Bedeutung des Zeitpunktes der Punktion für eine verlässliche Diagnosesicherung dargelegt. Außerdem wird über Möglichkeiten falsch positiver und falsch negativer Untersuchungsergebnisse, die bei den einzelnen Methoden auftreten können, berichtet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß jede zuverlässige Methode, um artefiziell blutigen Liquor von nicht artefiziell blutigem Liquor unterscheiden zu können den Nachteil hat, daß ein ausreichendes Zeitintervall zwischen Beginn der klinischen Symptome und der Liquorpunktion eingehalten werden muß.

Es wurde festgestellt, daß die Spektrophotometrie besonders bei eindeutig erhöhten Absorptionskurven ebenso wie die Liquorzytologie mit dem Nachweis mehrerer Siderophagen, oder eine Kombination beider Methoden eine gute Möglichkeit zur Differenzierung des blutigen Liquors darstellen. Mit dem Nachweis einer β -Globulinerhöhung auf über 50 rel. % liegt ebenfalls ein Hinweis auf eine vorausgegangene SAB vor. Wie ausführlich dargestellt werden der Nachweis von Fibrin(ogen)splattprodukten (in vitro-Versuche), und die Erhöhung der Laktatkonzentration (Tierversuch) zwei weitere interessante Möglichkeiten zur DD des blutigen Liquors dar.

Herrn Dr.Karl Einhüpl danke ich für die Überlassung dieses Themas, bei dessen Bearbeitung er mich mit vielen Ratschlägen und Anregungen sehr unterstützt hat.

Literaturverzeichnis.

1. Adams John, E. and Soewadji Prawirohardjo Fate of red blood cells injected into cerebrospinal fluid pathways. Neurology (Minn.) 9:561, 1959
2. Astrup, T.:Tissue activators of plasminogen. Fed. Proc. 25 (1966) 42-51.
3. Barrows L.J.,Francis, T., Hunter, F.T. and Banker Betty, Q.: The nature and clinical significance of pigments in the cerebrospinal fluid. Brain 78:1955, S. 59-80
4. Bartlett,G.: Human Red Cell Glycolytic Intermdiates. J. Biol. Chem. 234:449-458, 1959
5. Cabannes, R.L.,Lazorthes, K. et Sendrail, A.: Catabolisme de l'hémoglobine dans le liquide cephalo-rachidien au cours des hémorragies méningées. Neuro-chirurgie, Paris, Tome 14, 1968 n 6 pp 753-758
6. Cervos-Navarro,Matiar:Zur Frage der intrathekalen Regulation und Genese der Liquorproteine.1959 Dtsch. Z. Nervenheilkunde 179: 614-638.
7. Fischer, F.A,Rupprecht, E. Scherzer.: Der blutige Liquor und seine diagnostische Verwertbarkeit. 1958, Klin. Wschr. 70 617-622
8. Fishman, R.A. (1980) Cerebrospinal fluid diseases of the nervous system W. B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto.

9. Fleming, A. F. and Woolf, A.J.: A Spectrophotometric method for the quantitative Estimation of Bilirubin in Liquor amni Clin. Chim. Acta 12 (1965) 67-74

10. Haupt, H.: Intracranielle Blutungen 1975/1976 Pädiat. Prax. 16, 551-556

11. Heidrich Richard: Die Subarachnoideale Blutung VEB Georg Thieme Leipzig, 1970

12. Hellström, B., Kjellin, K.G.: (1971) The Diagnostic Value of Spectrophotometry of the CSF in the Newborn Period. Develop.Med.Child.Neurol.1971 ,13 , 789-797.

13. Hindersin Peter und Heidrich Richard: In-vitro-Versuche zur Klärung der fibrinolytischen Aktivität im Normalliquor. Psychiat. Neurol. med. Psychol. Leipzig (1977)29:S.275-284

14. Hindersin Peter, Heidrich Richard:Fibrinolytische Inhibitorproteine des hämostaseologischen Systems in normalen, entzündlich veränderten und blutigen Liquores (1980), Psychiat. Neurol. med. Psychol. Leipzig 32,(1980) S. 328-337

15. Hindersin Peter, Heidrich Richard: In-vitro-Versuche zur Klärung der fibrinolytischen Aktivität in entzündlich veränderten und blutigen Liquores mit pathologischen Proteinwerten Psychiat.Neurol.med.Psychol.Lieipzig 29,(1977) S. 465-473

16. Hindersin Peter, Richard Heidrich: Die Fibrin(ogen)- Spaltprodukt (FSP)- Konzentration als diagnostischer Parameter zur Unterscheidung von artefiziell und essentiell blutigen Liquores. Psychiat.Neurol. med.Psychol., Leipzig 30 (1978) 1 S. 36-39.

17. Kjellin K.G. and C.E. Söderström: (1974) Diagnostic significance of CSF Spectrophotometry in cerebrovascular diseases. J. neurol. Sci. 23:359-369
18. Kjellin K.G. and L. Steiner: (1974) Spektrophotometry of cerebrospinal fluid in subacute and chronic subdural haematomas. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37 1121-1127
19. Kjellin K.G.: Bilirubin Compounds in the CSF. Journal of the Neurological Sciences 13, 161-173 (1971 b).
20. Kjellin K.G.: (1969) The Binding of Xanthochromic Compounds in the cerebrospinal Fluid. J. neurol. Sci. 9: 597-601
21. Kleine T.O.: New development in the diagnostic of CSF. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 17 (7): 505-511 (1979)
22. Kronholm K. and Lintrup J.: Spectrophotometric investigations of the cerebrospinal fluid in the near ultraviolet region. Acta psychiat. scand. 35: 314-329 (1960)
23. Lassen M.: Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. Acta phys. Scand. 27 (1952) 371-376
24. Laurell C.B.: Electroimmuno assay. Scand J. clin. Lab. Invest. 29 Suppl. 124, 21-37 (1972)
25. Lee M.C. et al.: Cerebrospinal fluid in cerebral hemorrhage and infarction. Stroke, Vol. 6 1975, Vol 6 1975, p. 638-641
26. Lüthy F.: Liquor cerebrospinalis Hdb. d. Inn. Med. Band V, Tl. 1. Berlin: Springer 1953

27. Mann Douglas et al. Clearance of macromolecular and particulate substances from the cerebrospinal fluid-system of the rat. J. Neurosurg./Volume 50/1979:343-348
28. Matthews W., Frommeyer W.: The in Vitro Behavior of Erythrocytes in Human Cerebrospinal Fluid. J. Lab. Clin. Med. 45: 508-515, 1955
29. Mc. Menemey W.H.: the Significance of Subarachnoid Bleeding: 1954 Proc. roy. Med. 47, S. 701
30. Mealey J.: Fat emulsion as a cause of cloudy cerebrospinal fluid, J. A. M. A. 180, 246-248 (1962)
31. Merritt, H.H. and Fremont-Smith F.: The cerebrospinal Fluid, Philadelphia 1937
32. Mihara, H., T. Fujii, S. Okamoto: Fibrinolytic activity of cerebrospinal fluid and the development of artificial cerebral haematomas in dogs. Thromb. Diath. haemorrh.(Stuttg.) 21 (1969) 294-303
33. Mitchell et al.: Liquor cerebrospinalis, J. appl.Physiol.18, 712 (1963).
34. Moltke P.: Investigations sur la teneur du système nerveux central en activateur de plasminogène. Tr. 6 th Congress Europ. Soc. Haematol. 2 (1957) 475-477
35. Norrving Bo and Olsson Jan-Edvin: The diagnostic Value of Spectrophotometric Analysis of the Cerebrospinal fluid. Department of Neurology, University Hospital S-22185 Lund (Sweden) 1979

36. Oehmichen Manfred: Cerebrospinal Fluid Cytology. An Introduction and Atlas, Georg Thieme Publishers Stuttgart 1976, S. 147
37. Oehmichen M.: Characterization of mononuclear phagozytes of human CSF using membrane markers. Acta cytol. 20 (1976 b) 548-552
38. Oehmichen M. und Schütze, G.: Erythrophagen in der Liquorzell-diagnostik der Subarachnoidalblutung 1973, Nervenarzt 44, S.407-416
39. Olisher R. M. und von Suchodoletz. W.: Zur Bewertung quantitativer Zellbefunde im bluthaltigen Liquor cerebrospinalis. Ztschr. ärztl. Fortbildung 66 (1972), 213-218
40. Patten B. M. How much Blood makes the cerebrospinal Fluid bloody? (1968), Jama Vol. 206, No. 2
41. Poeck K.: Neurologie ein Lehrbuch 5. Auflage 1978, Springer-Verlag, S. 27
42. Porter J. M., A.J. Acinapura, J.P. Kapp, D. Silver: Fibrinolysis in the central nervous sytem. Neurology (Minneap.) 19 (1969) 47-52
43. Rautenbach M. und Steiniger U.: Das Liquorzellbild Früh und Neugeborener bei SAB, Wschr. Kinderheilkunde, 114, 54, (1966)
44. Richardson J.C. and Hyland H.H.: Intracranial aneurysms, Medicine Baltimore 1941
45. Ricki W.: Klinische Chemie und Mikroskopie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976

46. Roost K.T., Pimstone N.R. Diamond J. et al.: The formation of cerebrospinal fluid xanthochromia after subarachnoid hemorrhage. Enzymatic conversion of hemoglobin to bilirubin by the arachnoid and choroid plexus, *Neurology* 22, 973-977, 1972
47. Rupprecht A. und Scherzer: Zur Liquordiagnostik beim cerebralen Insult, *Dtsch. Z. Nervenheilkunde* 185, 215 (1963)
48. Rupprecht A.: Zur Differentialdiagnose des blutigen Liquors (1966) *Wr. Z. f. Nervenheilkunde*, Suppl. I
49. Sayk, J.: *Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit*, Jena Fischer, 1960
50. Schaltenbrand G. und Wolff H.: Die Produktion und Zirkulation des Liquors und ihre Störungen. *Hdb. Neurochirurg.* Bd. I. Berlin Springer 1959.
51. Schliep G., N. Rapic, K. Felgenhauer: Quantitation of high-molecular proteins in cerebrospinal fluid. *Z. klin. Chem. klin. Biochem.* 12 (1974) 367-369
52. Schmidt C. und Matiar H.: Das quantitative Verhältnis der Serum und Liquorproteine. *Dtsch. Zeitschrift für Nervenheilkunde*, Bd. 174 S. 443-459 (1956)
53. Schmidt R.M.: *Der Liquor cerebrospinalis*, Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1968
54. Shuttleworth E. G., Parker J.M., Wise G.R., Stevens M.E.: Differentiation of Early Subarachnoid Hemorrhage from Traumatic Lumbar Puncture. *Stroke* Vol. 8, No. 5, (1977)
55. Siegenthaler W.: *Klinische Pathophysiologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976

56. Simmonds W.J.:The absorption of blood from the cerebrospinal fluid in animals. Aust. J. exp. Biol. med.Sci. 30: 261, 1952
57. Söderström C. E.: Diagnostic Significance of CSF Spectrophotometry and Computertomographie in cerebrovascular Disease,Stroke Vol. 8, 606- 612 , 1977
58. Sprong W.: Disappearance of blood from CSF in traumatic subarachnoid hemorrhage, ineffectiveness of repeated lumbar punctures.Surg. Gynec. Obstet. 58 : 705 , 1934
59. Takashiwa, S., M. Koga, Tanaka : Fibrinolytic activity of human brain and cerebrospinal fluid. Br. J. exp. Pathol. 50, (1969) 533-539
60. Tourtelotte W. W.J.F.Somers, J. A.Parker, H.H. Itabaski and R. N. Delong (1958) A study on traumatic lumbar puncture, Neurology (Minneap), 2: 129-134
61. Tourtelotte W.W., Metz L.N., Bryan and de Jong R.N.: Spontaneous subarachnoid hemorrhage Neurology (Minneap.) 14, 301 (1964)
62. Tovi D.: Studies on fibrinolysis in the central nervous system with special reference to intracranial hemorrhages and to the effect of antifibrinolytic drugs. Umea University Medical Dissertations Nr. 8 (1972)
63. Vahar-Matiar H.,J. Müller und G. Lippes: Der blutige Liquor. Acta Neurochirurgica 29, 229-245 (1973) Springer Verlag.

64. Veuger A.J.L. Kortbeek L.H. und Booiij A.C. (1977): Siderophages in Differentiation of Blood in cerebrospinal Fluid. Clin. Neurol. Neurosurg. 80 (1) : 46 - 56
65. Weise H.: Liquor Cerebrospinalis In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, Stuttgart Thieme 1958
66. Walton J.N.: Subarachnoid Hemorrhage, Livingstone 1956

LEBENS LAUF

Am 18.12.48 wurde ich als 2.Tochter des Fabrikanten Edmund Auer und seiner Frau Charlotte geb. Baumann in Gräfelfing geboren.

1953 begann ich meine Schulausbildung in der Volksschule Gräfelfing, trat 1957 in das Kurt-Huber-Gymnasium Gräfelfing ein. 1961 besuchte ich die städtische Sprachenschule München.

Anschließend setzte ich meine Schulausbildung am Nymphenburger Gymnasium in München fort und beendete diese im Juni 1969 mit dem Abitur.

1970 besuchte ich eine Wirtschaftsschule und begann Geschichte zu studieren.

Im Sommersemester 1973 begann ich das Studium der Humanmedizin an der LMU, legte 1974 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1976 die ärztliche Vorprüfung, 1977 den ersten, 1979 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab. Nach der sich anschließenden PJ-Zeit Chirurgie - Nußbaumstraße, Neurochirurgie - Großhadern, Psychiatrie - Haar, Innere Medizin - Ziemssenstraße, legte ich den dritten Teil der ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1980 ab.

1978 heiratete ich Kay Garven.

